FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

1101

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Marie-Claude ROQUES
Externe des Hopitaux de Paris
Née le 1er Août 1938 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES ASSOCIEES A CERTAINS LYMPHOMES MALINS (Maladie de HODGKIN et SARCOME)

Président : Monsieur GAULTIER, Professeur

F A C U L T E D E M E D E C I N E

Année 1962 n°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

P A R

Marie - Claude R O Q U E S

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 1er Août 1938, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES ASSOCIEES A CERTAINS LYMPHOMES MALINS (Maladie de Hodgkin et Sarcome)

Président : Monsieur M. G A U L T I E R, Professeur

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T;), Aubin (A.) , Bénard (H.) , Bulliard (H;), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.) , Fey (B.) ,Gastinel (P.) , Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.) , Lantuejoul (P.) , Laroche (G.), Levy- Solal (E.) , Lian (C.) Mathieu (P.) , Mocquot (P.), Mondor (H.); Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.) , Olivier (E.), Pasteur Vallery - Radot , Petit - Dutaillis (D.), Quénu (J.) , Richet (C.) , Sénèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

Doyen ..... Léon BINET
Membre de l'Institut.

1er Assesseur .. Jean VERNE
2e Assesseur .. Gaston CORDIER

1 - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs Titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M-F.)
	Schapira (G.)
Biologie appkiquée à l'Education physique et aux sports	Chailley - Bert (P.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Cancérologie médicale et sociale	Bernard (J.)
Embryologie	Giroud (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) ...	N....
Histologie	Verne (J.)
Hygiène et médecine préventive	Joannon (P.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Piedelivre (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Galliard (H.)
Pathologie chirurgicale	Huguier (J.)
Pathologie exotique	Lavier (G.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538126_0033

Pathologie expérimentale et comparée	Merklen (F.P.)
Pathologie médicale	Milliez (P.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	Boudin (G.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Binet (L.)
	Bargeton (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	Lepage (F.)
Physique médicale	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	N...
Thérapeutique	Conte (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Hygiène et médecine préventive	Deparis (M.)
Parasitologie	Brumpt (L.C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pharmacologie	Lévy (Melle J.)
Physiologie	Parrot (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ...;	Redon (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	Mouquin (M.)
Beaujon	Lortat - Jacob (J.L.)
Cochin	Leger (L.)
Hôtel - Dieu	Patel (J.)
Cliniques chirurgicales Pitié	Gordier (G.)
Saint - Antoine	Gosset (J.)
Salpétrière	Sicard (A.)
Tenon /.....	Olivier (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants alades).....	Fèvre (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
Clinique de chirurgie cardio - vasculaire (Broussais)	Gaudart d' Allaines (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro - pulmonaire (Laennec)	Mathey (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)

Clinique de Génétique médicale (Enfants - Malades) ..	Lamy (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	Funck - Brentano (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint - Louis)	Degos (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)..	Cathala -
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).	Mollaret (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte - Anne)	Delay (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	Hamburger (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière)	Castaigne (P.)
Cliniques médicales Boucicaut	Lenègre (J.)
Broussais	Soulié (P.)
Cochin	Justin - Besançon (L.)
Cochin	Brouet (G.)
Hôtel-Dieu	Bariéty (M.)
Lariboisière	Sèze (S. de)
Pitié	Dreyfus (G.)
Saint - Antoine	Kourilsky (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	Debray (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	Gennes (L. de)
Clinique médico - sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel- Dieu)	Derot (M.)
Clinique de neuro - chirurgie (Pitié)	David (M.)
Clinique neurologique (Salpétrière)	Garcin (R.)
Cliniques obstétricales : Baudelocque	Lacomme (M.)
Foch (Suresnes)	Merger (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal).	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel - Dieu)	Renard (G.)
Clinique oto- rhino - laryngologique (Lariboisière)...	Aubry (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint Vincent-de-Paul)	Lelong (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants- Malades) ...	Marie (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
Clinique de neuro - psychiatrie infantile (Salpétrière)	Michaux (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .	Coste (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....	Roux (M.)
Clinique Thérapeutique médicale (Saint - Antoine)...	Lemaire (A.)
Clinique toxicologique	Gaultier (M.)
Clinique traumatologique	Padovani (P.)
Séméiologie médicale	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Clinique urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).	Turpin (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Medecine	Bour (H.) Lhermitte (F.) Pequignot (H.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	Cabrol (C.) Couinaud (C.) Gillot (C.) Oliviers (G.)
Anatomie pathologique ..	Gauthier-Villars(MelleP.) pr.s.ch. Abelanet (R.) Busser (F.) Chomette (G.) Gouyou(Ch.)m. conf. Nezeloff (Ch.) Orcel (L.) Paillas (J.)
Anesthésiologie.	Kern (E.) Vourc'h (G.)
Bactériologie..	Barbier (P.) Christol (D.) Le Minor (L.) Tournier (P.)
Biochimie médicale	Baulieu Et.m. conf. Bourillon (R.) Cartier (P.) Dreyfus (J-Cl.) Gonnard (P.) Kruh (J.) Jerome (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	..Plas (F.)
Carcinologie...	Boiron (M.) Denoix (P.) Mathé (G.) Seligmann (M.)
Dermato - syphiligraphie.	Civatte (J.) Duperrat (B.)
Electro - radiologie	Ledoux - Lebard (G.)
Hematologie	Bessis (M.) Bilski-Pasquier(G.) Dausset (J.) Duhamel (G.)
Histologie	Coujard (R.) pr.s.ch. Marois (M;) Racadot (J.)
Hydrologie	Besançon (F.) Cornet (A.)
Hygiène	Boyer (J.) pr.s.ch. Blancher (G.) Corre-Hurst(MmeL;) Sapin-Jaloustre(H.)
Maladies infectieuses...	Bastin (R.) Dupont (V.)
Médecine légale	Derobert (L.) pr.s.ch. Fournier (E.) Gueniot (M.) Hadengue (A.)
Médecine du travail	Albahary (C.)
Neuro - chirurgie	Pertuiset (B.)
Obstétrique	Granjon (A.) Hervet (E.) Le Lorier (G.) Levy (J.) Morin (P.) Musset (R.) Robey (M.) Seneze (J.) Sureau (C.) Thoyer -Rozat (J.)
Ophtalmologie	Bregeat (P.) Dubois (A.) Saraux (H.)

Orthopédie	Judet (R.)
	Méary (R.)
	Postel (M.)
	Ramadier (J.)
Oto-rhino - Laryngologie ...	Debain (J.)
	Pialoux (P.)
Parasitologie ...	Golvan (Y.)
	Lapierre (J.)
Pathologie chirurgicale ...	Parcat(J.)
	Binet (J.P.)
	Cauchoix (J.)
	Gerbonnet (G.)
	Chatelin (C.L.)
	Dubost (Ch.)
	Duboist (Cl.)
	Faurel (J.)
	Flabeau (F.)
	Garbay (M.)
	Garnier (H.)
	Gaudart d'Allaines(Cl.de)
	Germain (A.)
	Lataste (A.)
	Levèque (B.)
	Loygue (J.)
	Mercadier (M.)
	Natali (J.)
	Pellerin (D.)
	Perrotin
	Robert (H.)
	Thomeret (G.)
Pathologie exotique.	Schneider (J.)
Pathologie expérimentale ...	Benhamou rJ.P.)
	Berthaux (P.)
	Boivin (P.)
	Crosnier (J.)
	Hartmann (L.)
	Loeper (J.)
	Maurice (J.)
	Mikol (Cl.)
	Richet (G.)
Pathologie médicale	Aussannaire (M.)
	Bouvier (J.)
	Bouvrain (Y.)
	Bricaire (H.)
	Brissaud (H.)
	Brocard (H.)
	Buge (A.)
	Catinat (J.)
	Chretien (J.)
	Coblentz (B.)
	Contamin (B.)
	Coury (C.
	Etienne (J.P)
	Frezal (J.)
	Fritel (D.)
	Hennequet (A.)
	Himbert (J.)
	Housset (E.)
	Laroche (Cl.)
	Lesobre (R.)
	Macrez (C.)
	Moreau (L.)
	Nick (J.)
	Royer (P.)
	Tourneur (R.)
	Wolfromm (R.)
Pédiatrie Puériculture ...	Joseph (R.)
	Lafourcade (J.)
	Lepercq (G.)
	Mande (R.)
	Mozziconacci (P.)
	Polonovski (C.)
	Rossier (A.)
	Vialatte (J.)
Pharmacologie	Boissier (J.)
	Lechat (P.)
Physiologie	Barres (G.)
	Dejours (P.)
	Durand (J.)
	Girard m.conf.
	Hugelin (A.)
	Scherrer (J.)

Physique médicale	Chanteur (J.) Gougerot (L.) m.conf. pr.s; ch. Gremy (F.) m.conf. Milhaud (G.) Pellerin (P.) Roucayrol (J.Cl.) Tubiana (M.) m.conf.
Pneumo - phtisiologie..	Kreis (B.) Meyer (A.) Renault (P.)
Psychiatrie ...	Pichot (P.)
Psychiatrie infantile	Deniker (P.) Duche (D.) Flavigny (H.) Lapresle (J.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)
Stomatologie	Cernea (P.) Chaput (Mme A.)m.conf. Grellet (M.)
Thérapeutique	Chassagne (P.) Lamotte (M.) Marche (J.)
Urologie	Auvert (J.) Moulonguet (A.) Quenu (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE .

à titre permanent

Anatomie	Debeyre (J.)
Clinique chirurgicale.	Aboulker (P.) Ameline (A.)pr.s.ch. Verne (J.M.)
Clinique médicale.....	Perrault (M.) Rambert (P.) Thieffry (S.)
Clinique obstétricale..	Grasset (J.) Mayer (M.)
Clinique ophtalmologique	Desvignes (P.) Offret (G.)
Clinique oto- rhino laryngologique	Maduro (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	Laplane (R.)
Clinique psychiatrique	Baruk (H.)
Clinique urologique ..	Kuss (R.)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES .

Bactériolgie	Haudurcy (P.) Pr. S. ch.
Pathologie chirurgicale	Rudler (J.) Pr. s. ch.

V - CHARGES DE COURS D' HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE .

	Boltanski (E.) Launay (C.)
Secrétaire général de la Faculté	M. Lena (J.)
Secrétaire pincipal	Melle Chaintreuil (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d' Histoire de la Médecine	M. le Docteur Hahn (A.)
Conservateur	Melle Dumaitre (P.)
Bibliothécaires	Mmes Contet (J.), Forget (F.) Melles Laurent (H.), Le noir (G.) Quievreux (E.)

A mes Parents.

A mes Soeurs .

A Monsieur le Professeur M. G A U L T I E R

qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur M O R I N

Médecin des Hôpitaux de Paris,

qui a bien voulu nous confier ce travail et en assurer la direction

De son enseignement et de ses conseils, nous le remercions sincèrement .

A Monsieur le Docteur G R A V E L E A U

Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris

que nous remercions de son enseignement et des conseils qu'il nous a donnés pour la réalisation de ce travail.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux.

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

Stages

Monsieur le Professeur LEMAIRE	1956
Monsieur le Professeur FEVRE	1957
Monsieur le Professeur GARCIN	1957

Externat

Monsieur le Docteur ELIACHAR	1957 - 1958
Monsieur le Professeur FEVRE	1958 - 1959
Monsieur le Docteur PESTEL	1960
Monsieur le Docteur MORIN	1960 - 1961
Monsieur le Professeur MUSSET	1961
Monsieur le Professeur MAHOUDEAU	1962

P L A N

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

- Avant - propos

- Historique

- Observations personnelles

et tableaux des observations recueillies dans la littérature

- Résultats

A - Terrain

B - Circonstances de découverte

C - Constatations cliniques

D - Constatations hématologiques et biologiques

E - Thérapeutique

F - Modalités de décès et constatations anatomo - pathologiques

- Problèmes théoriques posés par l'association anémie hémolytique - processus malin

- Conclusion

- Bibliographie

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

A V A N T - P R O P O S

:-:-:-

Aux symptômes habituels de l'anémie hémolytique acquise, s'ajoutent les symptômes propres aux maladies primitives, ce qui confère à l'ensemble du tableau des aspects particuliers et souvent différents d'un malade à l'autre .

La conduite thérapeutique à tenir devant de telles associations est souvent bien difficile . N'est - il pas illusoire de traiter l'anémie sans en traiter la cause ? D'autre part la toxicité de la radiothérapie et des cytotoxiques vis à vis de la moelle osseuse fait hésiter à les employer en présence d'une anémie .

Nous ne nous occuperons pas ici des anémies hémolytiques accompagnant les leucoses, bien qu'elles posent les mêmes problèmes cliniques et thérapeutiques, leur étude ayant déjà fait l'objet de nombreux travaux dont plusieurs thèses .

Nous basant sur sept observations personnelles de malades hospitalisés dans le service du Docteur MORIN à l' Hôpital Foch , et nous aidant de 91 observations à peu près similaires recueillies dans la littérature depuis 1927 nous nous attacherons à étudier les tableaux cliniques , évolutifs et thérapeutiques des anémies hémolytiques associées à des maladies de Hodgkin ou des sarcomes .

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

H I S T O R I Q U E

I - " L'ictère hémolytique congénital " décrit par MINKOWSKI et CHAUFFARD est la forme la plus anciennement connue d'anémie hémolytique .

- Puis, HAYEM en 1906 parla d " ictère infectieux chronique splénomégalique probablement de cause extra - hépatique " .

- WIDAL, ABRAMI et BRULE en 1908 ont fait la première description d'anémie hémolytique acquise.

- Mais c'est à HOLLER et PASCHKIS que l'on doit les deux premières observations d'anémie hémolytique symptomatique de maladies sanguines malignes .

II - La découverte des anticorps anti - globules rouges a permis de mieux individualiser ces anémies hémolytiques acquises.

- Les agglutinines, révélées par BRULE en 1908 et les hémolysines découvertes par CHAUFFARD, VINCENT et TROIZIER furent négligées pendant près de 30 ans . Leur étude fut reprise par DAMESHEK et SCHWARTZ en 1938 et WIENER en 1944 (découverte des anticorps incomplets)

- Ce fut ensuite la mise au point par COMBS, MOURANT et RACE du sérum anti - globine appliqué par BOORMAN, DODD et LOUTIT puis LOUTIT et MOLLISON, et la mise au point de techniques plus spécialisées de détection des anticorps par DAMESHEK et DAUSSET.

III - Les armes thérapeutiques dont on disposait étaient :

- La radiothérapie pour la maladie maligne primitive
- Les transfusions
- Et la splénectomie pour l'anémie hémolytique (pratiquée aussi par BILROTH dans un cas de maladie de HODGKIN en 1866)

Ce sont BANTI et MICHELI qui en 1903 , pratiquèrent la première splénectomie chez un sujet atteint de maladie de Minkowski - Chauffard. Elle fut pratiquée ensuite par HOLLER, KWAZEWSKA, SINGER, TEDESCHI.

- Mais depuis les publications de GARDNER (1950) et DAMESHEK (1951) sur les effets de la corticothérapie . sur les anémies hémolytiques idiopathiques et symptomatiques

et depuis l'apparition des cytotoxiques nous disposons d'une thérapeutique plus étendue dans laquelle les corticoïdes tiennent la première place.

O B S E R V A T I O N S

personnelles

et

T A B L E A U X

des observations

recueillies dans la littérature

OBSERVATION n ° 1.

Monsieur S....., âgé de 39 ans est admis pour la première fois dans le service en février 1957 . Son médecin l'adresse pour une anémie hyperchrome . Depuis quelques mois , il a maigri de 5 kg , est asthénique et subfébrile, se plaint d'une fatigabilité anormale des membres inférieurs à la marche .

A son entrée : on est en présence d'un malade pâle pesant 59 kg dont la température oscille entre 37°5 et 38° . L'examen somatique ne montre pas grand ' chose : pas de syndrome hémorragique, pas d'adénopathie palpable . Le foie déborde le rebord costal d'un travers de doigt, sa consistance est normale . Le bord antérieur de la rate est palpable à l'inspiration profonde juste sous le rebord costal .

Des examens complémentaires sont demandés

* La numération globulaire confirme l'existence d'une anémie importante : 1, 5 million, hyperchrome :Vg :1,20 accompagnée d'une légère hyperleucocytose à 9, 800 avec 71 % de polynucléaires neutrophiles, 3 % d'éosinophiles .
* Diamètre moyen des hématies : 7 , 2
* Résistance globulaire : 5, 25 - 3, 25 g °/°°

* Taux de fer sérique : 121 γ

* Bilirubinémie : 29 mg °/°°

* Il existe une urobilinurie

* Réticulocytes : 17, 5 %

* La ponction sternale ramène une moelle riche avec 2/3 d'éléments de la lignée rouge .

Tous ces signes semblent affirmer la nature hémolytique de cette anémie .

L'examen immuno - hématologique pratiqué après la 7ème transfusion décèle la présence d'anticorps.

- Tests sériques + pour les hématies étrangères à 37 ° traitées préalablement par enzymes + agglutinines froides complètes

- Tests globulaires + en milieu albumineux à 37 ° en présence d'enzyme

La V.S. est très accélérée : 157 - 160

Les radiographies, à la recherche d'une néoplasie primitive (transit gastro - duodénal, colon par lavement baryté, urographies) sont normales.

Toutefois, sur la radiographie thoracique, il existe une saillie anguleuse de l'arc moyen gauche de l'ombre cardio - vasculaire .

Malgré les transfusions, l'anémie persiste à 2, 6 millions, toujours hyperchrome V.G. : 1,23 ; la polynucléose neutrophile a diminué : 63 % , 6% d'éosinophiles . La fièvre est inchangée .

On décide d'entreprendre la corticothérapie (40 mg / 24 h de delta - cortisone) ; celle - ci est mise en oeuvre le 4 mars . En 48 heures l'apyrexie est obtenue ; progressivemebt l'anémie se répare tandis que la valeur globulaire et la réticulocytose diminuent parallèlement . Le 15 avril, quelques jours avant l'arrêt des corticoïdes, on note : G.R. 4, 06 millions, V.G. 1,12 G.B. 10.000 , P.N. 66 % , PE 4 % . Réticulocytes 2,4 %

Monsieur S.... quitte le service le 24.4.57 apyrétique, ayant repris 3 kg . La rate n'est plus palpable

Quelques jours après l'arrêt des corticoïdes la fièvre se rallume mais les numérations restent satisfaisantes pendant trois semaines .

Le 2 mai 1957 , une nouvelle poussée de déglobulisation oblige à reprendre la delta - cortisone d'abord 30, puis 25 mg par 24 heures , et de façon progressivement croissante, celle - ci sera continuée pendant plus de 18 mois.

Pendant toute cette période, l'état général de Monsieur S... reste satisfaisant , sa température est normale, le chiffre des globules rouges varie de 3,8 à 4,5 millions, celui des globules blancs de 10 à 12.000 , la polynucléose est constamment présente oscillant entre 70 et 80 % . L'éosinophilie a disparu, les plaquettes sont normales, la valeur globulaire diminue progressivement ; et en avril 1958, après un nouvel examen immuno - hématologique, et la constatation d'une Vg à 0,84 , on administre pendant un mois 1gr de protamalate de fer par 24 heures . Le 12.9.58 on cesse l'administration de Cortancyl.

Un mois plus tard, Monsieur S.... est à nouveau subfébrile ; le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigt, la rate est palpable, le taux des globules rouges est à 4,09 millions, Vg : 1,13 ; l'hyperleucocytose atteint 15.600, dont 67 % de P.N. et 3 % d'éosinophiles. Bilirubinémie : 12mg % Réticulocytes 1,8 % . Et pendant sept mois et demi, malgré l'arrêt de tout traitement l'état du malade se maintient sans modification notable .

Le 16 mai 59 , à une nouvelle consultation , Monsieur S.... se plaint d'une asthénie plus nette, d'un essoufflement à l'effort .

La numération globulaire montre une reprise de l'anémie : G.R. : 3, 48 millions, réticulocytes 8 %, G.B. : 12.800

A l'examen clinique, la rate est facilement palpable, il n'y a toujours pas d'adénopathie périphérique, pas de syndrome hémorragique . On décide de reprendre la corticothérapie : 20 mg / 24 heures . Malgré ce traitement l'état général continue à s'altérer, le taux des globules rouges diminue progressivement et on décide une deuxième hospitalisation .

Celle - ci a lieu du 8.8.59 au 8.9.59 .

Il n'existe aucune modification de l'état général du malade , mais les examens complémentaires sont toujours anormaux.

- numération - formule : 2, 18 millions G.R. ; Vg 1, 06 ; G.B. 10.200 ; 70 % de polynucléaires neutrophiles et 5 % d'éosinophiles, réticulocytes 3,8 % .

Ponction sternale : moelle riche surtout dans la série rouge: 87 % . L'hémolyse persiste certainement mais un signe nouveau est apparu , une diminution importante du fer sérique qui n'atteint plus que 65 γ . Aussi, décide - t - on d'augmenter les doses de Cortancyl (40 mg / jour) et d'y associer une thérapeutique martiale pendant 1 mois et demi . La fièvre disparait, l'anémie se répare .

Le 24.10.59, Monsieur S.... est revenu en consultation . Il présente de nombreux furoncles, se plaint de polydypsie et polyurie . La glycémie demandée en urgence atteint 4,50 gr.

L'admission est à nouveau conseillée (7.11. - 4 .12.59) . Les signes cliniques sont inchangés , la rate est à peine palpable . L'anémie est franchement hypochrome . On donne à nouveau du fer ; et sous l'effet du Glucidoral, le diabète est rapidement corrigé .

De nouveaux examens complémentaires sont demandés pendant cette hospitalisation : numération formule - 3,75 millions G.R. , VS : 0, 68 G.B. 10.400 , P.N. 49 % , P.E. 2 % , fer sérique 60 γ

L'examen immunohématologique est peu modifié . Un dosage des protides sanguin et une électrophorèse montrent une hyperprotidémie (84g°/°°) une augmentation des γ2 et γ globulines.

L'image radiologique pulmonaire est toujours discrètement anormale : saillie angulaire de l'arc moyen gauche et peut -être petit débord latéro - trachéal droit .

Malgré un traitement corticothérapique longtemps poursuivi, aucune amélioration clinique ni hématologique ne se dessine .

Une étude de la durée de vie des hématies au Cr 51 ayant montré un raccourcissement de la moitié et une séquestration splénique importante, une splénectomie est décidée . Elle est pratiquée le 12.2.60 . Sous traitement cortisonique (100 mg de Cortisone) et le Cortancyl est repris dès le 4ème jour qui suit l'intervention .

La courbe thermique reste décalée 37°5 - 38°3 . L'anémie ne semble pas influencée, l'hyperleucocytose s'élève oscillant entre 20 et 25.000 G.B. , sans augmentation de la polynucléose ,le chiffre des plaquettes est de 450.000 / mm3.

La rate est de volume moyen . L'histologie montrait une rate hémolytique : " nombreux sinus dilatés , richesse marquée en sang et nombreux points d'hémosidérine en quantité plus ou moins importante " .

On suit régulièrement Monsieur S.... en consultation . La splénectomie n'a aucunement amélioré le malade dont l'état général décline progressivement . Il est à nouveau hospitalisé en avril - mai 1960 et les examens complémentaires montrent les résultats suivants :

- Anémie autour de 3, 6 millions, hypochrome (0, 70) , hyperleucocytose autour de 24.000 avec discrète polynucléose, hyperplaquettose à 920.000 , vitesse de sédimentation toujours très accélérée . La moelle est maintenant pauvre, surtout en ce qui concerne la série rouge (23 %) mais contient de nombreux

mégacaryocytes . Devant l'échec thérapeutique, on essaie de diminuer progressivement la corticothérapie .

Le 1.8.60 , l'apparition de violentes douleurs lombaires irradiant en ceinture fait hospitaliser à nouveau ce malade . Les vertèbres D8 et L2 sont tassées, cunéïformes ; l'ensemble du rachis est très clair, ostéoporotique.

L'anémie hypochrome , l'hyperleucocytose persistent . La bilirubinémie est à 8 mg . Le fer sérique a encore diminué : 40 γ . Le nombre des plaquettes atteint 1,2 à 1, 35 million . La ponction sternale souligne la pauvreté de la réaction érythroblastique (10 %) et la présence de nombreux mégacaryocytes . La protidémie est de 90 g/l : Al : 31 , GL.:59. L'électrophorèse montre une hypergammaglobulinémie à 42,5 % .

L'examen immunohématologique est différent de ce qu'il était avant la splénectomie . Le Coombs direct est faiblement positif alors que les autres tests globulaires et les tests sériques deviennent négatifs.

Pendant l'hospitalisation un ganglion sus - claviculaire gauche apparait : la biopsie précise qu'il s'agit d'une lymphogranulomatose maligne .

Le Colchineos I.V. associé à des transfusions à la corticothérapie (15 puis 30 mg de Delta - cortisone) à la prise de 6 g de Protoxalate de fer par 24 heures et à la calcithérapie font :

- revenir la température à la normale
- diminuer puis disparaitre les douleurs dorsales

- tandis que l'anémie se répare et que le taux de l'hémo - globine augmente . Au niveau de la moelle des signes de régénération apparaissent , l'érythroblastose atteint 35 % .
- le taux des plaquettes qui avait déjà diminué avant la mise en oeuvre de la colchinéothérapie (650.000) diminue plus rapidement (380.000)

Une douzaine de jours après le début des injections I.V. de Colchicine, les tests immuno-hématologiques se sont encore modifiés . Le test de Coombs direct est positif au 1/320 , agglutination positive des hématies en milieu albumineux, les tests sériques sont aussi positifs .

Le malade quitte le service le 27.10.60 . Les examens hématologi - ques sont les suivants : G.R. 5, 23 millions ; Vg : 0, 78 ; réticulocytes 0,2 % plaquettes 390.000 ; bilirubine 8 mg .

Il est suivi depuis à la consultation ; la vitesse de sédimenta - tion est à 82 - 98 . Hémogramme : 5 millions G.R. , 19.400 G.B. dont 49 % de neutrophiles , 6 % d'éosinophiles , et 440.000 plaquettes . L'électropho - rèse montre une hypoalbuminémie considérable (20 %) et une hyperglobuliné - mie qui porte cette fois sur la fraction α 2 (43, 2 %) .

En décembre 60 , la vitesse de sédimentation est toujours très accélérée , la numération - formule montre 4,9 millions G.R. avec 93,5 % d'hémoglobine, 16.500 G.B. dont 40 % de neutrophiles , 5 % d'éosinophiles et 422.000 plaquettes.

En janvier 61 , une importante altération de l'état général oblige à une nouvelle hospitalisation . De nouvelles adénopathies sont apparues ; sus - claviculaire gauches, axillaires bilatérales et médiastinales . L'hémogramme montre 4,22 millions G.R. , Vg : 0, 83 , 21.600 G.B. , dont 67 % de neutrophiles et 1 % d'éosinophiles, 650.000 plaquettes.

Un traitement par l' Endoxan est alors entrepris, très bien supporté, il a entraîné une amélioration nette de l'état général, une diminution de l'hyperleucocytose et l'hyperplaquettose .

Mais un élément nouveau a été découvert : un syndrome néphrotique: albuminurie massive, oscillant entre 2 et 14 g/ litre, hypoprotidémie 45g/ l $\left(\frac{Al}{Gl} : \frac{17}{28} \rightarrow 0,61\right)$, avec à l'électrophorèse une diminution importante des albumines, une augmentation des 2 globulines . Le cholestérol total est augmenté à 3 g/l , les lipides sont à 11g/ l .

Il est difficile de dire si ce syndrome néphrotique est dû à une localisation rénale de la lymphogranulomatose ou à une amylose secondaire . Seule la biopsie aurait pu trancher , mais Monsieur S..... l'a refusée . Il a donc quitté le service en mars 61 après avoir reçu 7 g d' Endoxan . Son état général était relativement bon, sa température stable aux alentours de 37° . Les examens complémentaires montrent :

- 4,04 millions G.R. ; Vg : 107 ; 4.000 G.B. , dont 49 % de P.N. et 9 % de P.E. ; 320.000 plaquettes ; 2 % réticulocytes . Protides 60 g/l : albumine 34,5 g , globuline 25,5 g ; lipides 14 g/l ; cholestérol total 5,7g, estérifié 4,2g albuminurie 2,5g/l.

Revu à la consultation en mai 61, la V.S. est à 27 - 48 , l'hémogramme : 4, 26 millions G.R. , Vg : 1, 24 , 12.000 G.B. , 520.000 pla - quettes . Albuminurie : 5g /l . Absence de corps biréfringents . Protides : 55 g / l , albumine : 30, 5 g ; globuline 25 g , lipides : 14,2 g/ l

Le foie a augmenté de volume, déborde le rebord costal de trois travers de doigt .

En août 1961, il revient consulter parce qu'il est fatigué, anorexique ; il semble pâle, amaigri, mais il n'existe pas de signe d'hémolyse:

- numération - formule : 4, 12 millions G.R. , Vg : 0, 93
  15.800 G.B. , 85 % de P.N. ; réticulocytes : 2, 5 %
  bilirubinémie : 6 mg/ l ; protides : 48 g/l ;
  albumine : 16 g ; globuline : 32 g . Albuminurie : 7,6 g/l
  lipides : 15, 6 g /l.

Hospitalisé pour la huitième fois en septembre 1961 , il devait mourir trois jours après à la suite d'une anurie secondaire au syndrome néphrotique . La dernière numération - formule montrait :

- 3, 14 millions G.R. ; 11.400 G.B. ; 74 % P.N. , 2 % P.E.
  réticulocytes : 1 % ; plaquettes : 470.000
  vitesse de sédimentation : 140 - 145

A l'autopsie , on découvre d'énormes adénopathies médiastinales, le foie est augmenté de volume ; la corticale des reins a une couleur jaune pâle , la réaction au Lugol est positive , celle de Meckel semble positive

quoique peu nette, témoignant de la probabilité d'une amylose secondaire et non d'une localisation rénale de la lymphogranulomatose . L'examen histolo - gique des pièces vient d'ailleurs confirmer ce diagnostic. Tous les organes sont le siège d'une surcharge amyloïde importante prédominant au niveau des reins et des surrénales . Les lésions ganglionnaires associent des signes hodgkiniens (zones de sclérose, fond cellulaire polymorphe, nombreuses cellu - les de Sternberg) et des signes d'amylose .

Il s'agit en résumé d'un homme de 39 ans, atteint d'anémie hémolytique acquise par anto - anticorps , maintenu pendant trois ans dans un état plus ou moins satisfaisant par la corticothérapie, elle même responsable d'un diabète et d'une ostéoporose vertébrale grave.

Au début , il s'agissait d'une anémie hyperchrome avec réticulocytose élevée, hyperbilirubinémie, réaction érythroblastique de la moelle.

Secondairement, l'anémie devint hypochrome avec hyposi - dérémie tandis que disparaissent la réticulocytose et la réaction érythroblastique médullaire.

Tout au long de l'évolution, le malade est sub - fébrile et la vitesse de sédimentation très accélérée.

La splénectomie effectuée trois ans après la découverte de l'anémie n'apporte aucun bénéfice . L'hypochromie de l'anémie s'accuse, une hyperleucocytose et une thrombocytémie importantes et durables apparaissent .

Après trois ans et huit mois d'évolution, la biopsie d'une adénopathie sus - claviculaire permet le diagnostic de maladie de Hodgkin .

La Colchicine intra - veineuse apporte une amélioration ; mais elle n'empêche pas les rechutes de la maladie sans alors aucun signe d'hémolyse . Et le malade meurt 6 mois après d'une amylose généralisée .

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

OBSERVATION n° 2

Madame F .... , 68 ans, est hospitalisée en juillet 1958 . Depuis un mois, elle présentait des troubles divers , douleurs des membres accompagnées d'insomnies,considérées comme rhumatismales et traitées par Cortisone pendant trois semaines . A la fin du traitement , apparition d'oe - dèmes avec oligurie, résistant à toute thérapeutique . Et, une nuit, appari - tion brutale d'une volumineuse adénopathie cervicale . Tous ces troubles étaient accompagnés d'asthénie intense, sueurs abondantes et clochers fébriles.

A l'examen : les adénopathies sont au premier plan du tableau clinique, intéressant les territoires cervicaux, axillaires, inguinaux, durs, irréguliers, indolores . On est aussi frappé par un volumineux oedème des membres inférieurs.

Il n'y a pas de splénomégalie , le foie est de volume normal, le reste de l'examen somatique est aussi normal . La température est aux envi - rons de 38° . Les examens complémentaires montrent :

- numération - formule : G.R. 3 ,21 millions, Hb : 66 %
  G.B. 10.700 , 1 % d'érythroblaste
  V.S. : 39 - 67
  électrophorèse protidique : normale

Le diagnostic de maladie de Hodgkin est évoqué, malgré l'absence de splénomégalie et de prurit, diagnostic confirmé par une biopsie ganglion- naire .

Le 26 juillet, on entreprend de la radiothérapie ganglion - naire, associée à des transfusions : les adénopathies diminuent de volume, l'anémie se répare . Le 4 septembre les globules rouges sont à 4 millions avec 80 % d'hémoglobine . Mais l'état général reste médiocre et la malade ne cesse de maigrir.

Le 11 septembre, arrêt de la radiothérapie (40 séances) . Pendant 15 jours, sans traitement, la malade accuse des troubles digestifs, une fatigue intense, l'anémie s'accentue.

Le 3 octobre 1958 la numération-formule montre 2,76 mil - lions de G.R. et 56 % Hb

La corticothérapie est alors entreprise : 30 mg / jour , toujours associée à des transfusions fréquentes .

Le 10 octobre : 1, 76 millions G.R. , Hb : 39, 5 %
8.400 G.B. ; V.S. 158 - 161
bilirubinémie T 23 mg /l
Ponction sternale : érythroblastose médul - laire très importante : 96 %
réticulocyte : 2, 8 %

Il s'agit donc d'une anémie hémolytique compliquant l'évolu - tion de la maladie de Hodgkin . Cette anémie est accompagnée d'auto - anti - corps , comme le montre l'examen immuno - hématologique :

- Test de Coombs direct : positif

- Agglutination à 37 ° des globules malades et étrangers trypsinisés

- Présence d'agglutinines froides .

La résistance globulaire est normale

Début 5, 25 g °/°° - Totale : 3 g °/°°

Le Cortancyl est augmenté à 60 puis 100 mg , mais on assiste à l'intensification de l'anémie en même temps qu'à une leucopénie intense (aucun anticorps anti - leucocytaire n'a été retrouvé) . Le Cortancyl est alors remplacé par 400 mg de Cortisone ; les transfusions sont de plus en plus rapprochées, mais la malade meurt le 7 novembre . Des examens faits avant sa mort montraient : 870.000 G.R. ; 1460 G.B.

Ponction sternale : étalement très pauvre, avec relative érythroblastose basophile.

La numération des plaquettes (27 octobre 1958): 320.000 éléments .

Pas d'autopsie.

EN RESUME: Maladie de Hodgkin à évolution aigue chez une femme de 68 ans traitée par 40 séances de radiothérapie, suivie d'une anémie hémolytique à auto - anticorps chauds sur laquelle corticothérapie et transfusion sont restées sans aucun résultat.

OBSERVATION n ° 3

Madame C ..... 52 ans , est hospitalisée le 15.9.1958 pour polyadénopathies et état fébrile.

L'interrogatoire révèle que le début des troubles remonte vers janvier 1958 par une asthénie progressivement croissante .

En mai 1958 , se plaint de souleurs musculaires diffuses à prédo - minance cervicale accompagnées d'une température à 40° . Une numération - formule faite alors montrait : 4.400.000 G.R. Hb; 82 % Vg : 0, 97

6.000 G.B.

75 % neutro

2 % éosino

3 % mono

15 % lympho

5 % plasmocytes

Un traitement par la Rovamycine fait baisser rapidement la tem - pérature, mais celle - ci remonte au bout de quelques jours, étant aux alentours de 37°7 le soir .

A la fin du mois de mai, la malade constate l'importante hyper - trophie d'une adénopathie cervicale droite existant depuis l'enfance, isolée, indolore, non accompagnée de poussée fébrile, qui régresse rapidement .

Une nouvelle numération - formule montrait une anémie légère :

3.800.000 G.R. ; Hb : 80 % ; Vg : 1, 05

5. 600 G.B. 71 % P.N.

2 % P.E.

1 % P.B.

9 % mono

15 % lympho

2 % plasmocytes

En juin 1958 : péri-phlébite banale chez cette malade qui a eu des épisodes semblables après chacun de ses accouchements.

Le mois de juillet n'est grevé d'aucun indident sauf un bref épisode de cystite , et la malade part en vacances . Son asthénie est progressivement croissante, elle se plaint de lombalgies bilatérales, erratiques , survenant par crises, sans fièvre . Un traitement anticoli - bacillaire arrête ce syndrome douloureux, non fébrile .

Au début du mois de septembre, état fébrile, température à 38° - 38°6 accompagnée de frissons . De multiples adénopathies superficielles apparaissent rapidement .

- une hémoculture est négative
- la vitesse de sédimentation très accélérée 100 - 108
- la numération - formule : anémie nette

3.100.000 G.R. Hb : 65 % Vg : 1,04

6.600 G.B. 76 % P.N. 14 % monocytes

2 % P.E. 8 % lympho

- la cuti est négative, de même que l'intra - dermo à 50 U.
- les protides totaux sont à 75 g/l
- la recherche des agglutinines froides est négative
- réaction de Paul et Bunnel :négative
- séro - diagnostic toxoplasmose : négatif
- recherche de cellules L.E. : négative

La malade est alors hospitalisée pour bilan le 15.9.58

A l'examen , elle est pâle, la base du cou est déformée, élargie par des adénopathies bilatérales . Il en existe aussi dans les autres territoires : - chaines trapéziennes et occipitales
- axillaires
- cruraux et inguinaux

Les aires épitrochléennes , poplitées, sont intactes . Ces ganglions sont de taille variable, mobiles, indolores . La rate et le foie ne sont pas perceptibles . La radiographie pulmonaire, suivie de tomographies, met en évidence des adénopathies médiastinales droites dont une plus grosse, circonscrite par les bronches . La fièvre persiste entre 38° et 39° avec frissons, le pouls reste autour de 110 .

L'examen cardio - vasculaire est normal.

Le diagnostic de lymphogranulomatose est alors évoqué et les examens complémentaires demandés montrent :

- numération - formule : 2.670.000 G.R. Hb : 59,5 % Vg:1,01
  5.840 G.B.
- vitesse de sédimentation : 115 - 125

La biopsie d'un ganglion rétro - auriculaire vient confirmer le diagnostic , son étude histologique montrant " la disparition de toute cellule folliculaire et une hyperplasie lymphoïde et surtout réticulaire . On observe un certain nombre de cellules inflammatoires polymorphes, des iné - galités nucléaires , un certain nombre de mitoses, mais pas de cellule de Sternberg . Cet aspect évoquerait un processus entrant dans le cadre des réti- culo - granulomes " .

Une étude immuno - hématologique est alors demandée . Et le traitement est entrepris :

- Transfusions
- Cortancyl : 40 mg
- Radiothérapie sur les aires ganglionnaires.

L'examen immuno - hématologique montre qu'il s'agit d'une anémie hémolytique acquise avec auto - anticorps

- Le test de Coombs direct est positif
- Présence d'agglutinines froides.

Il s'agit donc d'une anémie hémolytique décelée au cours d'une maladie de Hodgkin chez une femme de 52 ans sans antécédent pathologique anémie hémolytique avec auto - anticorps.

Evolution (cf. Tableau) . Sous l'effet des transfusions, l'état général s'améliore quelque temps , et la radiothérapie fait régresser rapidement les adénopathies . Mais le 13 octobre , l'anémie persiste, amaigrissement important de 8 kg, 500 en un mois. On augmente le Cortancyl à 60 mg.

A cette date, les examens complémentaires montrent :

- numération - formule : 3.260.000 G.R. Hb : 79,5 % Vg:
  5.700 G.B. [illegible] N.
  0 P.E.
  0 P.B.
  8 % mono
  0 lympho
  6 % Plasmocytes
  1 myélocyte
- réticulocytes : 2,3 %
- résistance globulaire : 5, 50 - 3, 25 °/°°
- bilirubine : 57 mg °/°°

Le 17 octobre : au début d'une transfusion d'hématies déplasma - tisées, la malade a ressenti une violente douleur lombaire qu'elle n'a pas signalé immédiatement l'attribuant à une mauvaise position . Au bout d'une heure : frissons, élévation thermique à 38°6 font arrêter la transfusion .

Une heure après : - hémoglobinurie massive

- dose importante d'hémoglobine plasmatique.

Cet incident ne s'accompagne d'aucun signe de Schock : ten - sion artérielle 15 - 8 , ni ictère.

Le lendemain la malade va mieux et les urines sont redevenues claires.

Mais l'anémie persiste, s'aggrave . Les signes d'hémolyse s'accentuent ; en effet le 27 octobre les examens montrent :

- 1.900.000 G.R. Hb: 45 % Vg : 0, 97
- 3.560 G.B. hématies ponctuées

  90 % P.N.

  7 % lympho

  3 % mono
- plaquettes : 59.000

  réticulocytes : 12 %

  bilirubine totale : 34 mg °/°°

  ponction sternale : 175,5 % d'érythroblastes

La radiothérapie a été cessée depuis le 17 octobre . Le Cortancyl est augmenté à 100 mg sans résultat, aussi le remplace -t -on par la Cortisone à doses progressivement croissantes . On ne note pas d'amélioration nette, en tous cas l'anémie ne s'accentue pas, oscille entre 2.700.000 et 2.900.000 .

En novembre la malade est très fatiguée, ne pèse plus que 59 kg (78 à l'entrée) , la fièvre est en plateau à 38° , un souffle systolique apexien est perçu.

Son état reste stationnaire jusqu'en décembre où des troubles psychiques dominent le tableau , faits de confusion et d'allucinations avec une hypokaliémie (K : 2,2 mEq) et alcalose . La correction des troubles électrolytiques n'entraîne aucune amélioration .

Son état s'aggrave , la respiration devient irrégulière, une phlébite se développe au membre inférieur gauche, de nombreux hématomes apparaissent et la malade meurt le 22.12.1958.

Pas d'autopsie.

En résumé il s'agit d'une malade de 52 ans hospitalisée pour anémie évoluant depuis 5 mois, fièvre et adénopathies . La clinique fait poser le diagnostic de lymphogranulomatose maligne que confirme la biopsie ganglionnaire . Un examen immuno - héma - tologique décèle la présence d'auto - anticorps . Les transfusions et le Cortancyl sont sans effet sur l'anémie . Par contre la ra - diothérapie s'avère localement efficace, mais sous son influence

(ou sous celle des auto - anticorps ?) . Les signes cliniques d'hémolyse s'accentuent . La Cortisone à forte dose (400 mg) reste sans action . Enfin se développent des troubles psychiques importants avec hypokaliémie et alcalose qui ne sont pas améliorés par la correction des désordres électrolytiques . Et la malade meurt au bout de trois mois d'hospitalisation et huit mois d'évo - lution totale .

:-:

OBSERVATION n° 4

Monsieur ..... , 49 ans, est admis pour la première fois à l'Hôpital Claude Bernard en mars 1957 pour accès fébrile et anémie . Bien portant jusqu'en avril 1956 où la biopsie d'une fistule anale récidivante aurait montré sa nature tuberculeuse . En outre, la découverte d'images nodulaires discrètes des deux sommets justifia un traitement antituberculeux et un séjour de 6 mois en sanatorium où les accès fébriles persistent .

L'examen clinique est normal, les examens biologiques montrent

- numération - formule : 4.500.000 G.R. Hb : 90 %
  5.000 G.B. dont 30 % P.N.
  11 % mono
  59 % lympho
- tests hépatiques légèrement perturbés
- la biopsie d'un petit ganglion axillaire donne seulement une image d'hyperplasie réticulaire chronique inflammatoire .

De nouvelles radios thoraciques montraient des images d'adénopathies juxta - trachéales et hilaires gauche .

---

* L'observation de ce malade que nous avons connu au stade ultime de sa maladie nous a été communiquée par le Docteur LEPINTRE, que nous remercions de son obligeance.

Il s'agissait donc d'un malade atteint d'une pyrexie prolongée, caractérisée par des accès fébriles mensuels, avec images radiologiques d'adénopathies médiastinales, présentant des tests hépatiques perturbés, et chez lequel on pense à une affection tumorale avec métastase ganglionnaire ou à une hémopathie maligne .

A son entrée, malade fatigué, anémique .

- numération - formule : 2, 85 millions G.R. Hb : 8, 5 %
  3.000 G.B. dont 38 % P.N.
  56 % lympho
  6 % mono

- moelle : érythroblastose importante

On entreprend un traitement par :

- Cortancyl
- Transfusions .

La fièvre diminue, l'état général s'améliore, l'anémie se répare modérément .

Le 14.4.1957 :

- numération formule : 3 , 27 millions G.R.
  5.800 G.B. 54 % P.N.
  49 % lympho
  2 % P.E/
  5 % mono

Le malade sort avec un traitement de Cortisone .

Tous les examens à la recherche d'une néoplasie étaient négatifs. Le Cortancyl est arrêté fin septembre .

En avril 1958, de nouvelles poussées fébriles accompagnées d'une asthénie croissante nécessitent une seconde hospitalisation .

L'examen montre : - subictère
- hépato - splénomégalie
- petites adénopathies sus - claviculaires gauches et inguinales.

Les examens complémentaires :

- numération - formule :

  1, 83 million G.R. Hb : 8 %

  4.000 G.B. 5 % P.N. 40 % lympho

  10 % mono

  quelques érythroblastes

- vitesse de sédimentation : 146 - 155
- bilirubine totale : 13 mg /l
- réticulocytes : 38 %
- urobilinurie : + + +
- ponction sternale : érythroblastose modérée

  55 %

Devant cette anémie hémolytique d'origine inconnue, on reprend Cortancyl (40 mg / j.) et transfusions

Et en juillet 1958 , foie et rate ne sont plus perçus, l'état géneral est nettement amélioré, les examens complémentaires améliorés :

- numération - formule : 3,3 millions G.R.

4.200 G.B.

Le malade quitte alors l'hopital avec 20 mg de Cortancyl.

En septembre 1958 un taux de globules rouges à 2, 81 millions associé à des signes d'hypercorticisme font hospitaliser le malade pour la troisième fois, malgré un excellent état général .

L'examen clinique ne révèle qu'un subictère conjonctival . Et après avoir reçu deux transfusions le malade sort avec 3 millions de globu - les rouges .

Des numérations faites regulièrement montrent une augmentation progressive du taux des globules rouges qui atteint en décembre 4, 62 millions

Mais en janvier 1959 une nouvelle rechute de l'anémie hémolyti - que nécessite une quatrième hospitalisation . On constate alors :

- ictère des téguments et des muqueuses
- hépato - splénomégalie
- examens complémentaires : numération-formule

1, 51 millions G.R. Hb : 8 g %

5.600 G.B. - formule normale

érythroblaste : 2 %

- bilirubine indirecte : 22 mg %

L'augmentation de la dose du Cortancyl, les transfusions n'améliorent que peu les résultats et le 31 janvier les examens montrent :

- numération - formule : 2, 07 millions G.R.
  4.000 G.B. - 1 % érythroblastes.
- réticulocytes : 44 %

On envisage alors la possibilité d'une anémie hémolytique par tuberculose splénique . Mais le traitement antituberculeux n'amène aucune amélioration .

Un bilan hématologique fait à l'hôpital St - Antoine en mars 1959 montre :

- G.R. : 1, 58 million Hb : 45 %
  G.B. : 8. 400
- plaquettes : 100.000
- réticulocytes : 45 %
- bilirubine indirecte : 32 mg /l
- recherche d'agglutinines: négatives
- résistance globulaire : 5,6 - 3,2 °/°°
- diamètre moyen des hématies : 8, 5 µ
- étude immuno - hématologique : négative

Sous traitement Cortancyl et Plasma les globules rouges remontent et se maintiennent à 3,3 millions .

Devant cette anémie hémolytique fébrile , récidivante, associée à une leucopénie et thrombopénie modérées, résistant à la corticothérapie,

On décide la splénectomie pratiquée le 15 mai 1959 par le Docteur COUINAUD . L'examen histologique de la rate, et la biopsie hépatique n'apportent aucun élément au diagnostic étiologique .

Après l'intervention, l'état général s'améliore, la numération redevient normale : 4,08 millions G.R.

15.200 G.B.

mais la fièvre persiste en même temps qu'apparait une importante expectoration et l'image radiologique pulmonaire d'un abcès . L'examen bactériologique montre qu'il s'agit d'une staphylococcie pulmonaire qui cède au traitement antibiotique. Et le malade rentre chez lui en août 1959 sans traitement .

En septembre 1959 une nouvelle rechute de l'anémie à 1.800.000 oblige à une cinquième hospitalisation .

A l'examen clinique :-malade pâle, fatigué, amaigri, subictérique

-Hépatomégalie non douloureuse

-Adénopathies axillaires et sus claviculaires.

Les examens complémentaires :

- numération - formule : 1,39 million G.R. Hb :8,5 %

11.200 G.B.

abondants érythroblastes

plaquettes 200.000

- réticulocytes : 22 %
- bilirubine indirecte : 17 mg°/°°

Une nouvelle biopsie ganglionnaire vient éclairer le diagnostic en montrant la présence de cellules de Sternberg .

On entreprend alors de la Cariolysine associée au Cortancyl Les adénopathies diminuent de volume, et la numération s'améliore progressivement . En novembre, elle atteint

- 4, 03 millions G.R.
- 6.600 G.B.

et le malade sort avec un traitement cortisonique d'entretien .

Fin décembre 1959 : sixième hospitalisation pour récidive des accès fébriles, sans récidive de l'anémie, le chiffre des globules rouges se maintenant autour de 3, 5 millions,qui nécessite une nouvelle cure de Cariolysine .

On n'observe pas de rechute de l'anémie hémolytique, mais en janvier 1960 une numération - formule montre :

- 3, 40 millions G.R.

4.000 G.B.

plaquettes : 51.000

bilirubine : 13 mg /l

Etant donné leucopénie et neutropénie, on arrête la Cariolysine seuls sont continués Cortancyl et transfusions . Et le malade sort en mars 1960 apyrétique avec 3, 44 millions G.R. , 4.000 G.B. et 106.000 plaquettes.

Mais en avril 1960 , il est à nouveau hospitalisé à l' Hôpital Foch pour de nouveaux accès fébriles et récidive de l'ictère malgré le traitement par Décadron . Les examens complémentaires montrent :

- numération - formule : 2, 44 millions G.R.

  4. 100 G.B.

  66 % P.N. 37 % d'érythroblastes

- réticulocytes : 1, 5 %
- plaquettes : 90.000
- bilirubine : 55 mg °/°°
- résistance globulaire : , 5 - 2
- tests hépatiques très perturbés.

Deux examens immuno - hématologiques sont négatifs .

Le malade meurt au bout de 10 jours .

EN RESUME: Il s'agit d'un malade de 5 ans atteint d'une maladie de Hodgkin découverte en 1959, précédée depuis 1957 d'une anémie hémolytique fébrile, à rechutes ayant résisté aux différents traitements : Cortancyl, transfusions, et splénectomie . La Cariolysine associée au Cortancyl a apporté une amélioration plus longue (un an environ) . Mais le malade devait mourir en avril 1960 avec récidive de l'hémolyse, au cours d'un accès aigu hodgkinien avec atteinte hépatique .

OBSERVATION n ° 5

Monsieur T..... , âgé de 58 ans, est hospitalisé en janvier 1961 . Depuis deux mois il se plaignait d'asthénie avec douleurs dans les jambes, sueurs abondantes, oppression thoracique et amaigrissement . Il faut signaler la découverte en 1954 d'une tuméfaction médiastinale droite, haut située, ovalaire, bien limitée, n'ayant subi aucune modification, d'étiologie indéterminée (anévrysme aortique éliminé) .

A l'examen , le malade est très pâle :

- adénopathie axillaire gauche, ferme, mobile, indolore
- hépatomégalie : déborde de 3 travers de doigt le rebord costal
- splénomégalie : largement palpable (4 travers de doigt sous le rebord costal) .

Le reste de l'examen somatique est normal .

Les examens complémentaires montrent une pancytopénie avec signes d'hémolyse .

- numération - formule : 3, 23 millions G.R. Hb : 60 %
  3.500 G.B. avec 62 % lympho
  Vg : 0, 96

- plaquettes : 85.000
- réticulocytes : 6 %
- bilirubine totale : 20 mg °/°°
- urobilinurie :

La moelle sternale est pauvre, faite surtout d'éléments lymphoïdes.

La rate est aussi riche en éléments lymphoïdes avec toutefois une réaction érythroblastique

- Les examens immuno - hématologiques sont négatifs
- La résistance globulaire normale 4, 75 °/°° - 2, 75 °/°°

Il s'agit donc d'une anémie hémolytique sans auto - anticorps avec pancytopénie, associée à une adénopathie médiastinale non étiquetable . Le malade demande à sortir, il a alors 3 millions de globules rouges et 2.920 de globules blancs . Aucun traitement n'est entrepris.

Le malade est rehospitalisé le 20 février pour complément de bilan. L'asthénie est toujours intense au moindre effort, son teint est jaune paille. La tentative de biopsie sur l'adénopathie axillaire gauche échoue : le tissu prélevé n'est pas ganglionnaire .

- la numération - formule : 2, 66 millions G.R. Hb : 50 %
  3.200 G.B. avec 60 % de lympho
- plaquettes : 100.000
- ponction sternale : disparition des éléments granuleux au profit des éléments lymphoïdes .

On entreprend alors la corticothérapie (40 mg / j) pendant 10 jours . Le malade rentre chez lui avec 30 mg de Cortancyl par jour .

Il est alors suivi régulièrement à la consultation .

Le 30 mars, son état général est stationnaire, malgré l'asthénie persistante, mais pas de fièvre, aucune aggravation des symptômes connus . L'examen clinique est peu différent de celui fait lors de son hospitalisation. Toutefois, la splénomégalie semble moindre (2 travers de doigt) , il n'y a pas d'adénopathie .

- la numération formule : 3, 2 millions G.R.

2.700 G.B. avec 40 % de lym[illegible]

Au bout de 15 jours, on n'observe aucune amélioration 2, 82 millions de globules rouges et 2.800 de globules blancs, avec toujours anisocytose et poikylocytose, l'asthénie persiste et depuis quelques jours il a remarqué un changement de voix.

Suivi régulièrement tous les 15 jours, la pancytopénie persiste , l'asthénie augmente, l'enrouement de la voix s'accentue . Au bout de trois mois la corticothérapie n'a donc eu aucun effet . Et le malade est rehospitalisé le 12 mai 1961 .

L'examen clinique est toujours identique, il existe en plus des érosions au niveau du pli naso - génien droit et de la narine droite, et une échymose spontanée , isolée, près du genou droit .

Le Cortancyl, sans action, est progressivement arrêté, et les transfusions mises en oeuvre .

Le 23 mai 1961 des radios pulmonaires mettent en évidence un épanchement de la base gauche traitée par Streptomycine et Rimifon bien que les B.K. n'aient pu être mis en évidence .

Les signes hématologiques demeurent identiques .

Le 1er juin 1961 on observe :

- 3, 36 millions G.R. Mb :70 %
  2.400 G.B. 28 % lympho
- 65.000 plaquettes
- 6 % réticulocytes
- 40 mg de Bilirubine totale.

On tente alors un traitement par Leuco 4 devant la leu - copénie persistante, les transfusions sont poursuivies de même que le traite - ment anti - tuberculeux (sans effet d'ailleurs sur l'épanchement pleural qui augmente et dont l'examen cytologique montre 93 % de lymphocytes et cellules avec image de mitose dont il est impossible de préciser la nature).

Il apparait alors un purpura qui se généralise rapidement et le malade meurt le 28 juin . L'examen hématologique fait quelques jours auparavant montrait :

- 4, 54 millions G.R. 91, 5 % Hb
  5.800 G.B. 19 % lympho
- plaquettes : 39.000
- bilirubine : 65 mg/l

Ce n'est que l'examen histologique des organes prélevés à l'autopsie qui a permis de poser le diagnostic étiologique de cette pancyto - pénie : il s'agissait d'une lymphogranulomatose maligne , dont les lésions intéressaient foie, rate, ganglions, myocarde .

EN RESUME : Anémie hémolytique sans auto - anticorps symptomatique d'une lymphogranulomatose sur laquelle la corticothérapie n'a eu aucune action , partiellement amélioré spontanément ou sous l'effet des transfusions ainsi que la leucopénie associée, mais la thrombocytopénie n'a fait que s'accen - tuer traduite dans les derniers jours par un purpura géné - ralisé .

OBSERVATION n° 6

Monsieur N..... , 33 ans, est hospitalisé le 30 octobre 1958 pour une profonde altération de l'état général et anémie importante, deuxième poussée d'une maladie de Hodgkin .

La découverte de la lymphogranulomatose date de juin 1957 avec l'apparition d'adénopathies multiples de fièvre et de prurit, symptômes non améliorés par un traitement antituberculeux . A cette époque, la numération - formule était pratiquement normale hormis une éosinophilie à 7 % , une vitesse de sédimentation un peu accélérée à 46 - 94 .

En novembre 1957 , légère anémie à 3.900.000 , vitesse de sédimentation très accélérée 122 - 128 , moelle sternale hypoplasique , font pratiquer une biopsie ganglionnaire : lymphogranulomatose maligne typique .

Traité par Cobaltothérapie : 35 séances jusqu'au 22 janvier. et Cortancyl : 60 mg en décembre , 30 mg en juillet .

A.C.T.H. tous les quinze jours, puis tous les mois .

L'amélioration est très sensible . En janvier 1958 :

- disparition des adénopathies
- disparition de la fièvre
- prise de poids
- vitesse de sédimentation : 2 - 5
- numération - formule : 5.200.000 G.R.
  6.100 G.B.

Mais en août 1958 :

- altération de l'état général - amaigrissement
  - asthénie
  - température 38° - 39°
  - dyspnée
- aggravation progressive de tous ces symptômes
- apparition d'une anémie importante en septembre

  G.R. : 2.600.000

  G.B. : 6.800 (73 - 3 - 0 - 13 - 12)
- vitesse de sédimentation : 148 - 155

L'examen à son entrée met en évidence une pâleur impressionnante , une dyspnée légère, un souffle systolique entendu dans toute l'aire précordiale, un foie débordant le rebord costal de deux travers de doigt, une rate dont on perçoit le pôle inférieur, de petites adénopathies dures, indolores, dans tous les territoires ganglionnaires .

Les examens complémentaires montrent une anémie très importante :

- 1.120.000 G.R. 5.320 G.B. 17 % d'Hb
- 130.000 plaquettes

Des transfusions tout de suite entreprises, deux par semaine, associées à des doses croissantes de Cortancyl 30,40,60, 100 mg , sont sans aucun résultat sur l'anémie qui apparait d'origine hémolytique .

- numération - formule :

1.030.000 G.R. Hb : 18,5 %

- réticulocytes : 8 %

- ponction sternale : érythroblastose (51 % éléments série blanche)

Mais la résistance globulaire est normale 5g /l - 3, 25g/l ; et l'examen immuno - hématologique négatif.

Le 21 novembre , le Cortancyl est remplacé par la Cortisone 400 puis 600 mg/j toujours associée aux transfusions .

Et le 28 novembre :

- numération - formule : 1, 33 million G.R. Hb : 13,5 %
- bilirubine totale : 84 mg /l
- bilirubine directe : + +
- examen immuno - hématologique toujours négatif .

L'anémie ne se répare pas, et le malade meurt le 8 décembre .

EN RESUME: Il s'agit donc d'un malade atteint d'une anémie hémo - lytique secondaire à une maladie de Hodgkin sur laquelle la corticothérapie est restée inactive .

OBSERVATION n° 7

Madame A ... , âgée de 49 ans, entre dans le service le 12 avril 1961.

Pas d'antécédent pathologique notable , hormis 2 grossesses extra - utérines et une violente crise douloureuse de l'hypochrondre droit il y a trois ans. Depuis un an, Madame A... se plaignait de fatigue, de lipothymies, dyspnée d'effort, et fatigabilité des membres inférieurs avec crampes fréquentes, et pesanteurs abdominales mal définies ; sa pâleur avec subictère des conjonctives, la perception d'une masse de l'hypochondre gauche la font hospitaliser .

A son entrée : on est en présence d'une malade pâle, subictérique, pesant 72 kg 600

- température 37° - 37°5
- pas de syndrome hémorragique
- une petite adénopathie axillaire droite
- le foie n'est pas augmenté de volume
- par contre, importante splénomégalie débordant de 12 cm le rebord costal sur la ligne mamelonnaire, sensible .

Les examens complémentaires montrent :

- une anémie à 2.550.000 G.R. , accompagnée d'une leucopénie importante à 2.000 , avec une formule normale.

- plaquettes : 120.000
- réticulocytes : 10 %
- taux de prothrombine : 62 %
- bilirubine indirecte : 36 mg °/°°
- la résistance globulaire est normale : 0,5 - 0, 37
- la ponction sternale est normale
- la vitesse de sédimentation est accélérée : 80 - 94
- l'examen immuno - hématologique pratiqué le 20 avril montre la présence d'auto - anticorps (Dausset)
- test de Coombs direct : positif (1/640)
- présence d'agglutinines froides complètes (1/8)
- présence d'hémolysine froide
- la ponction splénique n'apporte pas d'élément au diagnostic . L'étalement pauvre montre quelques éléments lymphoïdes, quelques cellules réticulaires, polynucléaires et quelques plasmocytes.

Devant cette anémie hémolytique par auto - anticorps, sans étiologie, on décide de mettre Madame A.... à la corticothérapie : 40 mg de Cortancyl, le 22 avril . La numération - formule montrait alors :

- 2.870.000 G.R. 58 % Hb
- 2.500 G.B. Formule normale

Au bout de quatre jours, l'anémie commence à se réparer ainsi que la leucopénie .

Le 10 mai :

- numération - formule : 3.760.000 G.R. Hb : 90,8 %
  5.700 G.B. Vg : 1,07
- réticulocytes : 7 %

A cette époque, apparition d'une éruption au niveau de la fesse droite qui s'avèrera être un zona , et de violentes crises douloureuses de l'hypochondre droit en rapport avec une lithiase vésiculaire objectivée par la cholécystographie .

Le 25 mai tous les examens montrent une amélioration notable :

- la rate ne dépasse plus que de 3 cm le rebord costal
- la numération - formule : 3.710.000 G.R. avec 88% Hb
  5.200 G.B. Vg : 1,06
  78 - 1 - 0 - 11 - 2 - 8
- plaquettes : 160.000
- réticulocytes : 6 %
- vitesse de sédimentation : 4 - 15
- bilirubine : 20 mg °/°°
- taux de prothrombine : 100 %
- protides totaux : 70 g 47,5 / 22,5 = 2,1
- cholestérol total : 2,5 : rapport : 0,76
- cholestérol estérifié:1,9
- thymol : 19U.V.
- Hanger : +

Mais, malgré la corticothérapie prolongée, l'anémie ne se répare qu'incomplètement . Peu à peu elle progresse, l'augmentation du Cortancyl à 60 mg , puis 100, puis 120 n'a aucun effet .

Devant * un taux de globules rouges à 1.820.000
avec H.B. 49 % et Vg 1,20
* une réticulocytose à 20 %, témoignant de l'aggrava - tion du processus hémolytique malgré les corticoïdes
* et la persistance d'auto - anticorps
- test de Coombs direct positif 1/2560
- agglutinines froides complètes 1/8

on décide la splénectomie sous corticothérapie (26 juillet) .

Celle - ci apporte le diagnostic étiologique de cette anémie hémolytique avec auto - anticorps . La rate est augmentée de volume . Poids 900 gr . L'examen histologique montre des nodules tumoraux faits d'une prolifération dense et homogène, sans aucune formation lymphoïde folliculaire, de cellules semblant appartenir à la série lymphoïde et aux éléments réticulaires . L'aspect est celui d'un lympho - réticulo - sarcome Les ganglions du pédicule splénique présentent le même aspect .

Le parenchyme splénique, en dehors des masses tumorales, est également très modifié par la présence de nappes hémorragiques diffuses infiltrant toute la pulpe rouge . Le pigment ferrugineux est abondant dans certaines zones .

e	1er Dg	S. Cl	G.R.	Hb	G.B.	Erythro blastes	Réticul locytes	Plaquettes	R.Gl	Bil.
32	A.H.	T° Ictère Rate augment.	1,47	25 %	7.420	rares	8 %		5,1-2,8	
4	Hodgkin	7° Rate augment Adénopathie	2,6	67 %	3.200		4,7 %		5,6-4,6	
7	A.H.		2,4 1,3 4				52 %		5,8-3,6	
5	Simultanés	T° Ictère rate:aug.	1,6 0,5 2,4	40 %	3.000		Nombreux		normale	
9	A.H.	Ictère rate : aug.	0,85 3,47 1,25	22 %	25.800	40 %	40 % 30 %		5 - 3,5	
0	Hodgkin	Subictère Adénopathie rate :aug.	0,85	22 %		4 %	5 %			
4	Hodgkin	Adénopathie	1,7	39 %	1.250	0,5 %				
2	Hodgkin	T° rate ;aug. Adénopathie	1,5	60 %	26.000	3 %			4,4 -4,3	

TABLEAUX D'ANEMIES HEMOLYTIQUES

ASSOCIES A UNE MALADIE DE HODGKIN

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

Elle revient en janvier 1962 où son état clinique est très sa faisant, ni hépato - mégalie, ni adénopathie . Aucun signe clinique o biologique d'anémie hémolytique, seule persiste une thrombocytopénie à 12.300 alors que les globules rouges sont à 5 millions . Les signes b logiques d'anémie immunologique ont aussi complètement disparu : Le test de Coombs s'est négativé , disparition des agglutinines froides . Pas d'anticorps anti - leucocytaire , ni anti- plaquettaire .

EN RESUME : Il s'agit d'une malade atteinte d'une anémie hém tique à auto - anticorps , n'ayant pas réagi à l corticothérapie . La splénectomie non seulement apporta une amélioration notable et durable de c anémie, mais aussi l'ablation d'une localisatio du processus malin qui s'avéra être un réticulo sarcome de la rate .

Une ponction hépatique pratiquée lors de l'intervention mo
une souffrance cellulaire traduite par une dissociation des travées par
plages d'oedème constituées de cellules à cytoplasme très clair, granul
sans glycogène, une surcharge lipidique en certains points, des inégalit
de taille des noyaux parfois très hypertrophiques pourvus de gros nucléo

Les suites opératoires sont excellentes ; l'anémie se répa
rapidement . Le lendemain de l'intervention le taux des globules rouge
est de 4.140.000 . Son état général est bon . Et la malade quitte le
service le 8 août 1951 avec 30 mg de Cortancyl, qui est arrêté à la fin d
mois .

Les examens pratiqués avant son départ montraient :

- G.R. 4.020.000

G.B. : 9.600 P.N. : 66 % P.E. :

lympho : 27 % Mono : 5

- votesse de sédimentation : 7 - 21

La malade est suivie régulièrement à la consultation .
En novembre, alors [illegible] ne suit aucun traitement depuis deux mois et d
elle accuse seulement une légère fatigue et une tendance ecchymotique .
pèse 74 kg 500 , la vitesse de sédimentation est normale à 5 - 15 . La
numération - formule montre un chiffre de globules rouges absolument nor
à 4.740,000 , une légère neutropénie à 5.640 avec 33 % de poly - neutro
Les plaquettes sont à 200,000 et les réticulocytes à 0,7 % .

ion ale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
	non faits	Splénectomie : (lésions hodgkiniennes)	Amélioration 1
lomatose	"	Radiothérapie Splénectomie	2 non connue
	"	Splénectomie Radiothérapie	3 Disparition de l'hémolyse Atteinte ganglionnaire
	"	Radiothérapie ganglionnaire et splénique	Amélioration 4 Récidive - hémolyse.
	"	Aucun	5 Rémission spontanée Rechute 3 mois après : mort Autopsie : Hodgkin
	"		Mort rapide 6 Hodgkin
ion roblasti-	"	Aucun	Mort au bout d'un mois 7
	"		8 Mort rapide Macrophagie splénique

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. Cl.	G.R.	Hb	G.B.	Erythroblastes	Reticulocytes	Plaquet	R.Gl	B
Gripwall 1933	H.45	A.H.	Tº Ictère rate:augment.	3,16 4	60 %	3.600				4,8 -2,6	
Parkes 1934	H.39	Simultanée	subictère adénopathies rate:augment.	2,28 1,22 4,4 1,1	25 %	11.800	2 %			4,6	
Schiappoli 1934	H.30	Hodgkin		2,04 1,32				nombreux			
Bensis 1934	H.49	Hodgkin		1,9 0,9 0,6	50 %	8.600	4 % 10 %			4,5 - 3	
Singer 1936	F.37	A.H.	Splénomégalie Ictère	1,9 3,1 1,2 4,5 2,4	41 %	3.150		8;9 %		4	
Braitenberg 1938	H.32	Hodgkin		2,4 1,76						normale	
Watson 1939	F.18	Hodgkin		Anémie import.			nombreux	38 %			

tion ale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
			9
		Splénectomie :	Amélioration - rate : granulomatose + sidérose
			10
		Radiothérapie :	Amélioration .
		Transfusions	Au bout de 3 ans, récidive et mort
			11
topoïe active			Ictère hémolytique terminale après 3 ans d'évolution
		Transfusions :	Survie de 1 mois après le début de l'ictère
			12
opoïe- ctive		Aucun	Ictère hémolytique terminal
			13
		Transfusions et RX rate :	Amélioration pendant 44 semaines Apparition Hodgkin
		Cure arsenicale :	Amélioration pendant 6 mois
		Splénectomie :	Mort au bout d'un mois
			14
e tion hro - tique		Transfusions :	Aggravation de l'ictère Mort rapide
			15
		Transfusions :	Mort rapide au bout d'un mois

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. Cl	G.R.	Hb	G.B.	Erythro blastes	Reticulo - cytes	Plaquet.	R.Gl	Bi
Scott 1939	H.31	Anémie	Asthénie foie - rate augmentés Adénopa- thie Ictère	An.	65 %	3.000					
				2,85	53 %	844					aug
Acott 1939	H.41	Simulta- nés	T° Ictère Adénopa- thie Rate Foie:augm	2,78	50 %	1.000			70.000		2m
Scott 1939	H.52	Simulta- nés	T° Ictère Adénopa - thie Foie Rate : augmentés	1,49	29 %	1.900	1 %				
1936	H.36	Hodgkin	Adénopa- thies								
1938			"								
1939			"	4	88 %	7.800					
1940 Marchal			T° rate:augm Ictère	3,1		2.800					
				2,08	35 %	3.800	1 %		663.000	4,8-3,6	
				1,15		800	8 %		102.000	4,6-3,6	aug
Fiessinger 1940	H.17	Hodgkin	Adénopa - thies T° Ictère	0,83	30 %	augment.		6 %		5- 3,8	60
				1,29	30 %	11.280					

ction nale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
			16
			Evoluant pendant 3 mois
		Aucun :	Accentuation de tous les signes Ictère hémolytique Mort rapide - Para - Hodgkin
			17
lopoïese + ropoïese		Aucun	Evolution totale 11 semaines Para - Hodgkin
			18
ropoïese		Aucun	Mort au bout de 3 mois avec purpura généralisé
			Para - Hodgkin
			19
		Radiothérapie par petits champs :	Biopsie = Hodgkin Amélioration - Récidive 2 ans plus tard .
		RX ganglionnaire :	Récidive 1 an plus tard
		RX :	Récidive 1 an plus tard
		Transfusions :	Aggravation progressive
sie			Mort rapide
			Rate érythrophagique Sclérose médullaire
			20
re		Transfusions :	Pas d'amélioration nette
			Mort au bout d' 1 mois : dégéné - rescence amyloïde surajoutée Rate hodgkinienne.

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. CL.	G.R.	Hb	G.B.	Erythroblastes	Reticulocytes	Plaquettes	R.Gl
1944 Davis	H. 50	Hodgkin		4,25 1,72 4,8				1 % 60 % 1 %		Normale
1942 CACHERA	H.45	A.H.	T° rate augment. adénopathie subictère	4,148 2,48	80% 55%	3.800 18.000			310.000	
1945 Bonnin	H.18	simultanée	T° anémie adénopathie splénomégalie	4 1,88 2	80% 35%	45.000 8.800 5.600			492.000	
1946 Caussade Fev.	F.32	A.H.	T° ictère splénomégalie + + +	1,075 0,7 1,54	41% 29% 35%	5.500 4.700	20 % 23 % 10 %	54 % 46 %		7,5 - 4
1946 Nov.				2,52	72%	2.300		11 %		5 - 3,5
			Adénopathie	2,55 3,38	55%	3.900				5 - 3,5
1946 Gruelund	F.18	A.H.	T° Anémie Ictère	0,84 3,51	15% 81%	24.000 8.100	+	4,6 % 1,6 %	299.000 490.000	5,5 °/°° 5n5-3
			Adénopathie	2,67 0,53	56% 20%	31.840 49.160	+ + +	4,2 % 5,6 %		
1947 Stats	H.60	Hodgkin		2,55				12 %		4,2 - 4

ction rnale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
roblas-		Sullfapyridine Transfusions et : Radiothérapie	21 Remission totale de 3 ans
		Radiothérapie (petits champs) Transfusions	22 Biopsie ganglionnaire : Hodgkin Augmentation anémie - ictère Cachexie terminale
he		Antibiotiques Transfusions RX	23 Biopsie : Hodgkin Mort au bout de 15 jours
hroblas - rtante		Transfusions : Transfusions : RX splénique - Transfusions : RX médiastinale cervicale :	24 Amélioration E.G. mais augmentation de l'ictère Bien suppprtées Grande amélioration Hodgkin découvert 10 mois après Pas de rechute de l'anémie
rplasie hrocytai rplasie		Transfusions : Splénectomie :	25 Petite amélioration passagère Amélioration immédiate : 2 mois Biopsie : Hodgkin Récidive de l'anémie au bout de 3 semaines Mort au bout d'un mois 1/2 Rate : hémolytique
hroblas-		Transfusion RX splénique	26 Mort rapide Evolution totale de 6 mois

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. CL.	G.R.	Hb	G.B.	Erythro - blastes	Reticu- locytes	Plaquet.	R.GL
1947 Stats	H.33	A.H.	Adénopathies	1,28 4,2 1,70 3,20			15 %	58 % 2,3 % 32 % 0,5 %		6 - 3,6 5,2-2,8 6,4 -3,2 4,4 -1,2
1947 Stats	F.43	Hodgkin		5,09 2,10 4,06				0,9 % 14 % 1 %		4,4 -3,4 4,4 - 2,8 4,4 - 2,4
1948 Tedeshi	H.34	Hodgkin		2,3 1;1 4,8				19,2 %		6 - 4 Normale
1948 Brown	H.36	Simultanées	Adénopathies	1,25 2,45 1,73	23 % 54 % 34 %	22.900 16.400 7.950	4 % 28 %	11 % 4,2 %	542.000	4,8 -3,2
1948 Fischer	H.43	A.H.	Fatigue To Foie - rate augmentés	2,8	7,3 %	1.500		4;1%	167.000	
1948 Fischer	H. 67	A.H.	To Foie - rate augmentés	1,9 2,5 2,11	7,1% 6,2	5.300 11.200		1,8% 0,5 %	625.000 1.030.000	

ction. nale	Tests immunologiques .	Traitements	Evolution
male		Splénectomie :	27 Amélioration des S.CL. mais persistance de l'hémolyse
		RX médiastinale :	Amélioration pendant 4 ans puis rechute
		RX :	Nouvelle amélioration
		RX :	Rémission puis décès en peu de tem
throblas- e		Splénectomie :	28 Amélioration pendant 2 ans Puis décès
		Radiothérapie :	Rémission pendant 5 ans 29
		Transfusions :	Mal supportées
		Splénectomie :	Disparition de l'hémolyse
		RX :	Rémission
	Coombs dir. +	Transfusions :	30 Hausse transitoire de Hb
		Splénectomie :	Dg histol.: Hodgkin : bons résultats, mais augmentation des adénopathies
		RX (petits champs)	Rechute de l'hémolyse au bout de 3 mois . Décès.
erplasie		Splénectomie :	31 Dg Histol. : Hodgkin Amélioration immédiate . Décès au bout de 35 jours
		Splénectomie :	32 Dg histol. : Hodgkin
		Transfusions :	A.H. moins sévère . Pas de rémission complète

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. cl	G.R.	Hb	G.B.	Erythr blastes	Réticulo - cytes	Plaquettes	R.Gl	
1948	H. 34	Hodgkin	Adénopathie								
SIEVERS 1949			"								
1950			Anémie	3,8	11,7	4.600					16
1951			Ictère								
			Rate aug.	3,2							7
			T°.	2	5g%			4,5 %			14
oct.51				4,2	14,5%	3.600					
1952 janv.				2,24	7,2 %						7
Sievers 1947	F.39	Hodgkin									
1951			Ictère								
			Adénopathie	2,7	8,1	4.800		3,4 %	41.000		11
				4,1	13,3						
				2,8	8,1						
				4	13,5	7.400					
1952				4,1	11,4						
Austin 1950	H.	A.H.	Ictère	2,5	55 %	4.900					
			T°								
			Rate -foie	1,98	7,3 %	3.900	2	9,8 %			
			Adénopathie	1,5							4
				0,55		1.100					
Sulzer 1946	F.58	A.H.	Ictère								
			Adénopathie	2,4	37 %	9.300		90 %		baisse	
			Splénomé - galie		80 %			5 %			
1950				1,5	20 %	1.600		180 %		baisse	
					80 %			0 %			
1952				1,7	29 %	3.100		187 %			nd
					80 %						

ction nale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
		Radiothérapie localisée	Rechute 1 an plus tard 33
		"	
		Transfusions : H N2	Amélioration pendant 1 an
		Transfusions :	Augmentation de l'anémie
	Coombs Dir. +	Cortisone :	Pas d'effet au bout de 5 jours
		A.C.T.H. + H N2 + transfusions :	Amélioration
	Coombs Dir. -		Rechute hémolytique 3 mois plus tard.
entation hropoïese	Coombs Dir. Ind -	Radiothérapie : (champs séparés)	Evoluant pendant 4 ans 34
		A.C.T.H. + transfusions	Pas d'amélioration
		Splénectomie :	Amélioration immédiate mais rechute
		H N2 :	Amélioration durable
êt de ration es ulocytes		Aucun	Persistance de l'A.H. + Para - Hodgkin 35
	Coombs -	Transfusions :	Pas d'effet
		T.E.M. :	Arrêt car leucopénie
		Cortisone :	Petite amélioration Mort rapide
nroblas.		Radiothérapie ganglionnaire :	Fonte des adénopathies 36 baisse de l'hémolyse Rechute 4 ans plus tard de l'A.H
rtante			
ale		H N2 :	Amélioration immédiate
ale			Rechute 2 ans plus tard de l'A.H
nroblas -	Coombs dir. +1/64e Commbs ind. +1/16e	RX splénique :	Nouvelle rémission

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. Cl	G.R.	Hb	G.B.	Erythroblastes	Reticulocytes	Plaquet.	R. Gl	Bi
Rundles 1952	H.13	Simulta. nés	T°- Ictère Adénopat. splénomég.	2,76	5,50	5.000		2,3%	Normal.		6,
			Ictère ++		2,6	33.300		0,1%	très baissées		114
				2,01	10g	1725		4,1 %	80.000		Nor
					5,5 2,9			53 %			
Langeron 1952	F.	A.H.	Ictère Splénomégalie	2,27	50%	6.900					
				0,72	20 %	6.600	4 %	45 %		5,6- 4,8	43
				2,07	75%	4.000				4,8 - 4,4	
				1,36							
				2,8	80%					5,2 - 4,8	
				2,52	70%	11.500					
1954			Adénopat. subictère	3,4		10.200					12
Bove 1955	H.63	Simulta. nés	Ictère Adénopat.	1,15	5,5	10.400		0	nombreuses.		2
					12,1	10.750		16,4 1,3			5
Wassermann 1955	H.52	A.H.	Ictère splénomég.	2,3	7g%	7.100		18 %	163.000	baisse	1
					13,8			2,4 %			

ction rnale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
élo = 1 nro		RX ganglionnaire :	37 Amélioration clinique pendant 5 mois
élo nro. = 1/10	Auto - agglutination Coombs + +	Transfusions Splénectomie :	Amélioration immédiate peu durable
	Coombs -	T.E.M. (pendant 9 mois)	Guérison clinique (11 mois)
	Coombs +	arrêt T.E.M. : T.E.M.	Rechute 2 mois plus tard · Nouveau contrôle de l'hémolyse
		Cortine Extractive :	38 Amélioration passagère Rechute après 1 mois
		Cortisone :	Amélioration apparente Rechute à l'arrêt du traitement
		Splénectomie : Transfusions	Amélioration discrète, mais progressive . Rate hémolytique
	Coombs direct +	RX ganglionnaire :	Hodgkin découvert 2 ans plus tard Persistance de l'anémie ·
ropoïese	Auto - agglutination des hématies	Transfusions (9 1 en 3 semaines) :	39 Peu d'effets
- ropoïèse		Cortisone :	Pas de réponse
		HN2 + Cortisone :	Augmentation Hb - Amélioration malgré l'arrêt rapide de la Cortisone
	Coombs -		
	Coombs + +	Transfusions : Cortisone :	Baisse de Hb 40 Rémission
	Coombs +		Hodgkin découvert 1 an plus tard Hémolyse persistante

Dates	Age Sexe	1e Dg	S. Cl	G.R.	Hb	G.B.	Erythro blastes	Réticu locytes	Plaquet.	R. Gl	Bi
Wassermann 1951	F.35	A.H.	Ictère Asthenie Adénopathies médiastinales	1,12	4,1g%	13.050	9%	53 %		Baisse	
1955											
Ninni	H.26	Hodgkin	Adénopathies								
1952											
1954			Subictère Asthénie .T°								
			Ictère:Foie rate	1,85	38 %	10.300	32 %	17,2%		5-3,4 ‰	18
Crosby 1957	H.	Simul. tanés			5g%	3.000		20 %	250.000		
Crosby 1957	H.	Hodgkin			7,5 %	9.000		10 %	440.000		
Crosby 1957	H.	Hodgkin			55 %	4.000		25 %	140.000		
Crosby 1957	H.	A.H.			6,5%	6.000		1 %	95.000		
Kyle 1959	F. 70	A.H.	Splénonégalie Adénopathie					1,9%	Baisse		16

nction sernale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution	
	non faits	Splénectomie : RX médiastinales :	pas d'amélioration immédiate Amélioration clinique et hématologi pendant 4 ans, au bout desquels est découvert un Hodgkin dont le malade meurt sans récidive de l'hémolyse.	4
		Chloronaphtine :	Amélioration pendant 2 ans	4
throblas. e .	Coombs + + + Plasma Albumine ++ Hématies trypsinisées +	Aucun : A.C.T.H. 75mg/j - 15 j. Transfusions :	Disparition au bout d' I mois - rechute 4 mois après Amélioration de tous les symptômes mais aucun effet sur le taux des anticorps.	
	Coombs +	H N2 :	Excellente réponse - Disparition des signes d'hémolyse	4
	Coombs +	Splénectomie :	Rémission pendant 2 ans 1/2	4
	Coombs +	Splénectomie :	Légère amélioration pendant 1 an mais mort de son anémie	4
	Coombs +	Splénectomie :	Amélioration pendant 2 ans .	4
,2 % throblas. es		Transfusions RX T.EN. A.C.T.H.		4

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. Cl	G.R.	Hb	G.B.	Ery-thro. blas-tes.	Réticu-locytes	Plaquettes	R.G.	Bi
Wassermann 1959	F.37	simultanée	Splénomég.	baisse	baisse			6,6%			47
Wassermann 1959	H.68	Hodgkin	Adénopathies	baisse	baisse			16 %			11
Wassermann 1959	H.60	Simultanée	Seplénomég. Adénopathies	baisse	baisse			34 %			25
Wassermann 1959	F.48	Simultanée	Splénomég. Adénopathies	baisse	baisse			21,5%			15,
Wassermann 1959	F.54	Simul-tanée	rate:augm. Adénopathies	baisse	baisse			33,1%			34
Wassermann 1959	H.30	A.H.	rate:augm.	baisse	baisse			65,6%			20
Bousser 1952	F.28	Hodgkin	Adénopathies								
1958			Ictère Splénomégalie Adénopathies	2,3		2.800		12,7%	139.000	4,8-3,2%	
Bousser 1954	F.68	Hodgkin	Adénopathies	2,5		6.200			236.000		
				3,75		1.000					
				4,2		7.400					

ction ernale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution	
thro: 51,4%	Coombs +	du Hodgkin : T.E.M. transfusions de l'A.H. : A.C.T.H.		48
thro :20%	Coombs -	T.E.M. transfusions A.C.T.H.		49
thro: 57%	Coombs -	T.E.M. transfusions A.C.T.H.		50
thro: 57%	Coombs +	T.E.M. Transfusions-R X A.C.T.H.		51
thro:67,2%	Coombs +	RX -Transfusions - T.E.M. A.C.T.H.		52
thro:59,2%	Coombs -	A.C.T.H.	Hodgkin découvert 18 mois après.	53
	Coombs + Albumine + Trypsine	radiothérapie RX ganglionnaire (4 000) : Prednisone :	Au bout de 2 mois fièvre et ictère disparaissent L'anémie se répare Le test de Coombs reste légèrement positif	54
	Coombs +	Caryolysine Phénylbutazone : Cortisone (200 mg/j)	Régression des adénopathies	55
	Coombs +	Arrêt Caryolysine " Phénylbutazone :	Régression de l'anémie, persistance des tests immunologiques	

Dates	Age Sexe	1er Dg	S.Cl	G.R.	Hb	G.B.	Erythroblastes	Reticulocytes	Plaquet.	R - G	Bil
Bousser											
1954	H. 39	Hodgkin									
1959			AltérationE.G								
			splénomégalie	I,I		7.200.		0,5 %	425.000		10m
				2							
1960				3							
				I; 27							
				3, 5							
Bousser											
1956	F.20	A.H.	Ictère								
			splénomégalie	I,I		2.200		8,6 %	114.000		
				2,08							
1959			Adénopathies								
1957	H.33	Hodgkin	Adénopathies	3,9							
1958				5,2		6.100					
			Altération E.G.	2,6		6.800					
			Anémie	1,12	17%	5.320			130.000		
				1,03	18,5			8 %		5-3,25 %	
				1,33	13,5%						84m

ction rnale	Test immunologiques	Traitements	Evolution
		Radiothérapie	56
		Caryolysine /par intermit.	Stabilisation pendant 5 ans
		Cortancyl	
hroblas. nie : 3 %	Coombs +	Transfusions Prednisone (50mg/j) :	Petite amélioration
	Coombs -		Persistance de l'anémie
	Coombs +	Cayrolysine +Prednisone :	Amélioration immédiate pt 3 mois.
	Coombs -	Prednisone :	Rechute
	Coombs -	Prednisone+ Caryolysine :	Nouvelle amélioration
			57
	Coombs +	Transfusions Prednisone :	Pas d'amélioration nette au bout de 2 mois
		Splénectomie :	Guérison hématologique et immunolog.
	Coombs -		
			Hodgkin sans récidive de l'hémolyse
oplasie		Cobaltothérapie	Amélioration sensible 58
		Cortancyl	
		Transfusions - Cortancyl	
hroblas. e	Coombs -	Cortisone 600mg/j : Transfusions	Aucun effet

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. Cl.	G.R.	Hb	G.B.	Erythr. blaste.	Reticul. loctt.	plaquett.	R.G.	Bi
1958	F.68	Hodgkin	Adénopathies	3,21	66 %	10.700	1%				
				4	80 %						
				2,76	56 %						
				1,76	39 %	8.400		2,8 %		5,25-3°/°°2	3
				0,87		1.460					
1958	F.52	Hodgkin	Adénopathies	4,4	82 %	6.000					
				3,8	80 %	5.600					
				2,67	59,5%	5.840					
				3,26	79,5%	5.700		2,3 %		5,50-3,25	5
				1,9	45 %	3.560		12 %	59.900		3
1961	H.58	A.H.	Paleur								
			splénonég.	3,23	60 %	3.500		6 %	85.000	4,75-2,75	2
			Ictère	2,66	50 %	3.200			100.000		
				2,82		2.800					
				3,36	70 %	2.400		6 %	65.000		4
				4,54	91,5%	5.800			39.000		6

ion ale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
			59
		RX ganglionnaire : Transfusions	Diminution des adénopathies - Réparation de l'anémie Puis aggravation progressive
ro - es : % e	Coombs +	Corticothérapie Transfusions	Accentuation de l'anémie
		Cortisone - Transfusions :	Mort
			60
			Hodgkin
	Coombs +	Transfusions	
	Agglutinines droides	RX ganglionnaires : Cortancyl : 40mg/j	Diminution des adénopathies - Amélioration de l'E.G. - persistance de l'anémie
rob. 5 %		Cortisone :	Anémie stationnaire Altération E.G. : +
			61
re	Coombs +	Aucun	
féra-		Cortancyl :	Amélioration partielle et progressive
oïde		Transfusions :	Etat stationnaire
		Transfusions :	Amélioration hématologique Grosse altération de l' E.G. Mort Examen hist.: lymphogranulomatose maligne.

Dates	Age Sexe	1erDg	S. Cl	G.R.	Hb	G.B.	Erythr blas- tes	Réticul locytes	Plaquettes	R.Gl	Bil.
1957	H.39	A.H.	Pâleur rate augm.	1,5		9.800		17,5 %		5,25-3,25°/₀₀	29 mg/
				4,06		10.000		2,4 %	normales		
1958				4,09		15.600		1,8 %			
1959			Splénoméga- lie	3,48		12.800		8 %			
				2,18		10.200		3,8 %			
1960			Adénopathie	3,6		24.000			920.000		
				5,23		10.000		0,2 %	390.000		8mg/l
1961			Adénopathie								
			Altération E.G.	4,22	70 %	21.600			650.000		
				4,12	77 %	15.800		2,5 %	470.000		6mg/l
1957	H.49	A.H.	T° Pâleur	2,85	8,5 %	3.000					
				3,27		5.900					
1958			Subictère rate - foie augm? Adénopathi	1,83	8 %	4.000	qq	38 %		4,8 - 3,4°/₀₀	13 mg
				3,3		4.200					
1959			Ictère hépato - splénoméga- lie	1,51	8 %	5.600	2 %	44 %			22 mg
				1,58	45 %	8.400	9 %	45 %	100.000	5,6 - 3,2	
				4,08		15.200					
			Adénopathie foie augm.	1,39	8,5 %	11.200	abondat	22 %	200.000		17 mg
				4,03		6.600					
				3,44		4.000			51.000		13 mg
1960			Ictère	2,44		4.100	37 %	1,5 %		4,5 - 2 °/₀₀	55 mg

ion ale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
roblas- 213 %	Anticorps sériques et globulaires +	Transfusions : Cortancyl 40 mg/j	Réparation progressive en 1 mois Amélioration pendant 18 mois
		Sans :	Maintien sans traitement pendant 8 mois
roblas- 87 %	+	Cortancyl + Fer sérique :	Amélioration mais apparition d'un diabète . Anémie persistante .
		Splénectomie :	Peu d'effets
roblas- 23 %	Coombs faiblement positif	Colchineos Transfusions : Cortancyl	Biopsie ganglionnaire = Hodgkin Amélioration clinique et hématologique
roblas - 35 %	Coombs + Tests sériques et globulaires +	Endoxan :	Nouvelle amélioration Mort 8 mois après d'amylose rénale sans récidive de l'anémie hémolytique .
roblas- tante		Transfusions + Cortancyl:	Légère amélioration
roblas- 55 %		Transfusions + Cortancyl:	Diminution foie - rate Amélioration de l'état général
	-	Cortancyl : Splénectomie :	Aucun effet Amélioration pendant 4 mois
		Caryolysine	Biopsie = Hodgkin
		Cortancyl : Caryolysine :	Rémission de 3 mois Poussée évolutive du Hodgkin sans récidive de l'hémolyse.
	-		Décès : hépatite ictérigène terminale.

TABLEAUX D'ANEMIES HEMOLYTIQUES

ASSOCIES A UN SARCOME

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. Cl.	G.R.	Hb	G.B.	Erythro blastes	Réticulo cytes	Plaquet.	R.Gl	Bi
Thompson 1939	F.44	A.H.	Splénomégalie Ictère	0,61				25 %			
Thompson 1929	F.56	Simultanés	Splénomégalie	1,5				6,4%		4,2 °/°°	
Thompson 1939	F.72		Splénomégalie	1,8				27,2 %		4,2 °/°°	
Singer 1941	H.50	A.H.	Ictère Splénomégalie	1,9				28 %		6 -2,8°/°°	
Stats 1947	F.55	A.H.	Splénomégalie	1,14 1,81			15 %	30 % 35 %		4,8-2,4°/°°	
Singer 1949	F.50			1,9				12,2 %			
Fischer 1950	H.40	A.H.	Splénomégalie	baisse	baisse	baisse		augment.	baisse		
Fischer 1950	F.40	Lympho.	Asthénie Splénomégalie	baisse "	baisse "	baisse "		augment "	baisse "		

ion ale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
		Transfusions :	Mort au bout de 6 mois . 64 Sarcome de la rate
			65 Mort au bout de 2 mois
			Mort au bout de 8 mois 66
		Laparotomie exploratrice:	Sarcome latéro - pancréatique 67 Décès le lendemain de l'intervention
roblas-		Transfusions Splénectomie :	68 Amélioration immédiate Récidive de l'hémolyse 12 jours après et mort.
	Coombs +		69
		Splénectomie :	Amélioration clinique 70 normalisation du tableau hématologique Mort 4 ans après d'un lymphome généralisé sans récidive de l'hémolyse
ocytose e des nts ux	Coombs + Auto et iso agglutinines séri - ques	Splénectomie : Transfusions : A.C.T.H.	71 Amélioration pendant 6 mois (lymphome folliculoaire géant) Contrôle de l'anémie - négativation du test de Coombs Récidive à l'arrêt du traitement Mort 1 an après, soit 18 mois après la splénectomie

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. Cl.	G.R.	Hb	G.B.	Erytho-blastes	Reticulocytes .	Plaquettes	R.Gl
Fischer 1950	H. 60	Simultané	Splénomégalie Hépatomégalie	3,3	9,4g %	2.150			183.000	
				4,5		7.500				
Fischer 1950	H.35	A.H.	Pâleur Splénomégalie	1,8	6 g %	4.900		5,4 %	161.680	
				3,8	12,5g	13.400				
				5,1		14.000			1.200.200	
Fischer 1946	H.40	A.H.	Hépatomégalie	2, 31	8,1g %	1.250		3,1 %	170.940	
Sievers 1950	H.29	Simultanés	Adénopathie Rate - Foie augmentés S. neuro. et pulm.	3	11,4 %	9.100		7,3 %		5 - 3,4 o/oo
1951										
1952				3,04	11,7 %			1,5 %		

tion nale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
ractivité		Radiothérapie splénique:	72 Diminution de volume de la rate augmentation de la pancytopénie
		Splénectomie :	Amélioration des symptômes persistant 14 mois après Lymphosarcome
rplasie oblastique		Splénectomie + ablation d'un lymphosarcome :	73 Amélioration immédiate
		iléal terminal	Persistant encore au bout de 2 ans
nroblastes entés		Splénectomie :	74 Mort au bout de 3 mois Dg : lymphosarcome
nropoïese			75
3	Coombs dir. + 1/4.000	Aucun traitement anti- tuberculeux :	Augmentation de l'hémolyse Ponction ganglionnaire : Réticulo - sarcome.
	Coombs ind. +	H N2 :	Diminution des adénopathies Réparation de l'hémolyse pendant 3 mois
	Coombs dir. + Coombs ind. -		Nouvelles poussée du sarcome et de l' hémolyse
		H N2 + transfusions :	Arrêt de l'hémolyse, mais augmenta - tion des adénopathies
		Cortisone :	Pas d'effet .Mort sans réddidive de l'hémolyse.

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. Cl	G.R.	Hb	G.B.	Erythroblastes	Réticulocytes	Plaquettes	R. Gl	Bi
Dreyfus 1951		A.H.	Splénomégalie	1,6 4,43	27%	25.000	46 %	11;5 %	80.000	6 - 4,6 ‰	26m
Daneshek 1951	H.35	A.H.	Subictère	baisse	bais.			augment.			
Paraf 1952	H.56	A.H.	Ictère To Adénopathie	1,6 3,18 4,43 3,21 2,83	31 %	31.000 5.800 9.200	46 %	11,5% 6 %		6 - 4,6‰ normale 5,6 - 4	+++ 67m

tion) nale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
hroblas- 7 %	Coombs +	Transfusions :	76 Réparation de l'hémolyse en 1 mois
	Coombs -		Réticulo - sarcome reconnu secondairement dont le malade meurt 6 mois après sans récidive de l'hémolyse
	Coombs +	77 Transfusions glubules lavés H N2 :	Hémolyse plus intense
		Splénectomie + ablation d'un sarcome colique droit et iléal terminal :	Les signes d'hémolyse s'amendent
	Coombs -		Evolution du sarcome mais sans reprise du processus hémolytique
rthroblas- e portante	Coombs dir. +	78 Transfusions :	Réparation progressive de l'anémie en 15 jours, disparition des signes d'hémolyse et négativation des tests immunologiques
	Anticorps libres et fixés sur G.R.		
	Coombs -		
	Agglutination des hématies trypsinisées		
			Biopsie : réticulo - sarcome
		Radiothérapie :	Aucun effet
			Mort rapide

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. Cl	G.R.	Hb	G.B.	Erythr blas- tes	Réticub cytes	Plaquettes	R. Gl	Bil.
Dustin 1947	F.61	A.H.	Ictère Splénoméga lie	1,78	35 %	2.400		8,8 %	106.000	4,4 - 3,2 °/°°	37,2
				3,40	66 %	8.300		1,8 %	406.000		18 m
				4,42	67 %	9.550		1 %	219.000	5 - 3 °/°°	24 m
			Adénopathie	2,27	40 %	34.200	4,5%		293.000	6,5 - 3,5°/°°	92 m
				2,64	60 %	11.700		2,8 %			
1949 1950			Aggravation E.G.	3,92	85 %	14.200		1,3 %		5,5 - 2,5 °/°°	
Rosenthal 1955	F.40	Lympho blasto- me	Splénoméga lie Adénopathie Ictère	0,95	4,2 %	23.150		3,1 %	180.000		27 mg
Rosenthal 1955	H.58	A.H.	Ictère Splénoméga lie To Adénopathie	1,9	6,1 %	9.900		2 %	501.000		26 mg
Rosenthal 1955	H.50	A.H.	Ictère To Masse abdominale	1,9	6,2 %	22.000		28 %			11 mg

tion nale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
hroblas- 64 %	Auto - agglutination des G.R. Persistance d'agglutinines froides	Splénectomie :	79 Amélioration progressive. 10 mois après, poussée ganglionnaire et récidive de l'anémie
		Transfusions :	Légère amélioration Mort sans récidive de l'hémolyse Lymphocarcomatose avec perforation de métastase intestinale.
rplasie oblas- e	Coombs + Agglutinines sériques +	RX ganglionnaire :	80 Régression des adénopathies
		N H2	Apparition d'une anémie hémolytique 6 mois après
		Splénectomie :	Effets peu nets
		:	Mort rapide
hropoï- .	Coombs + Agglutinines sériques +	A.C.T.H. :	81 Bons résultats mais rechute et mort (lymphosarcome)
hropoï- augment.		Laparotomie :	82 Lymphosarcome mort peu de temps après

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. Cl	G.R.	Hb	G.B.	Erythroblastes	Réticulocytes	Plaquettes	R. Gl	Bil.
Rosenthal 1955	H.35	A.H.	Ictère Splénomégalie masse abdominale	1,8	6,6	9.200		12,5%	37.100		20 mg/
Wassermann 1955	H.51	A.H.	To quelques adénopathies	1,6	5,1	8.100		15 %	220.000	normale	11 mg/
Dausset 1956	H.36	A.H.	Subictère To Splénomégalie	1,6	31 %	31.000	46 %	11,5		6,8 - 4,4 °/°°	
Dausset 1956	F.18	A.H.	Subictère Hépatosplénomégalie Adénopathie médiastinale	1,33	28%	12.400	37 %	45 %			augmenté

nction rnale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
throblastose gmentée	Coombs +	Transfusions :	83 Mal supportées : pas d'effet
	Agglutinines sériques +	Ablation d'un sarcome iléal :	Guérison définitive du syndrome hémolytique
throblastose 72 %	Coombs -	Transfusions :	84 Amélioration . Disparition progressive de l'hémolyse Meurt 2 ans plus tard d'un réticulo-sarcome , sans traitemen et sans récidive de l'hémolyse
	Coombs + Tests sériques +	Aucun	85 Evolution spontanément favorable du syndrome hémolytique, seuls les tests sériques restent + Apparition 3 mois plus tard d'un réticulo - sarcome dont le malade devait mourir au bout de 8 mois sans récidive de l'hémolyse.
hropoïese entée	Coombs +	Transfusions A.C.T.H. : Cortisone Splénectomie :	86 Amélioration partielle Mort post opératoire Réticulosarcome médiastinale avec métastases pulmonaires et spléniques

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. Cl	G.R.	Hb	G.B.	Erythr blastes	Reticu locytes	Plaquettes	R.Gl	Bi
Crosby 1957	H.	A.H.	Splénomégalie	baisse	11g%	5.000		2 %	55.000		
Crosby 1957	H.	Simultanés	Splénomégalie Adénopathie	"	9 g%	67.000		0,5 %	280.000		
Crosby 1957	H.	Lymphome		"	8 g%	75.000		1 %	150.000		
Crosby 1957	H.	Lympho - sarcome	Adénopathie Splénomégalie	"	8 g%	7.000		0,9 %	290.000		
Crosby 1957	H.	A.H.	Splénomégalie	"	4 g %	150.000		0,5 %	90.000		
Kyle 1957	F.66	Simultanés	Splénomégalie Adénopathie Ictère	"	baisse			15 %			26 m
Kyle 1957	F.68	Simultanés	Adénopathie Splénomégalie	"	"			6,1 %			18 m

tion nale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
	Coombs +	Splénectomie :	Lymphosarcome : bons résultats durant 3 ans . 87
	Coombs +	Splénectomie après 2 ans d'évolution :	Amélioration pendant 2 ans Mort d'une poussée fébrile 88
	Coombs +	Splénectomie :	Amélioration transitoire Mort 4 mois après 89
	Coombs +	Radiothérapie :	Amélioration du lymphosarcome guérison du syndrome hémolytique 90
	Coombs +	Splénectomie :	Amélioration immédiate Rechute rapide et mort 3 mois après d'anémie + bronchopneumonie Réticulo - sarcome 91
rablas- : 47 %		Radiothérapie : A.C.T.H. Transfusions	Lymphome folliculaire 92
roblas : 47,5%	Coombs -	Radiothérapie : Corticothérapie	lymphome folliculaire 93

Dates	Age Sexe	1er Dg	S. CL.	G.R.	Hb	G.B.	Erythroblastes	Reticulocytes .	Plaquettes	R. Gl.	Bil.
Kyle 1959	H.53	Lymphome	Adénopathie Splénomégalie	baisse	baisse			16,7 %			14 mg
Kyle 1959	H. 63	Simultanés	Splénomégalie légère petites adénopathies Ictère	baisse	baisse			24,9 %			20mg/l
Bousser 1958	H.46	Ret.Sarc.	Ictère Hépatomégalie	1, 85 2,36 3,34		9.400 6.000		7,6 % 2,5 %	607.000 306.000	4,5-2,8% 4,4 -3,2	 14 mg
Bousser 1959	H. 55	Simultanés	Polyadénopathies Subictère Hépato - splénomégalie	1,5 2, 72		16.200		0,5 %	139.000	4,8 - 3,2	34 mg

tion ale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
roblastose 3,4 %	Coombs -	Radiothérapie Corticothérapie	94
roblastose 5,8 %	Coombs +	Radiothérapie Transfusions A.C.T.H.	95
	Agglutinines froides complètes	Radiothérapie : Transfusions Cortancyl : Caryolysine	96 Stabilisation pendant 5 mois Amélioration clinique spectaculaire . Réparation de l'anémie. Mort 4 mois après, sans récidive de l'anémie hémolytique
	Tests globulaires et sériques : +	Transfusions Caryolysine : Cortancyl	97 Biopsie : Réticulo - sarcome Peu d'influence au bout de 15 jour malade non suivie

Dates	Age Sexe	1erDg	S. Cl	G.R.	Hb	G.B.	Erythro blastes	Reticu-locytes	Plaquettes	R. Gl	Bil
1961	F. 49	A.H.	Subictère Splénomégalie	2,55		2.000		10 %	120.000	5 -3,75 °/°°	36m
				3,71	88%	5.200		6 %	160.000		20m
				1,82	49%	7.400	5 %	20 %			
				4,02		9.600					
1962				5		5.300		0,7 %	123.000		

ction nale	Tests immunologiques	Traitements	Evolution
ale	Coombs dir. + Agglutinines froides hémolysines froides +	Cortancyl 40 mg:	98 Réparation progressive de l'anémie de la leucopénie qui reste incomplète et s'accentue au bout de 2 mois malgré l'augmentation du Cortancyl
	Coombs dir. + Agglutinines froides +	Splénectomie :	Réticulo - sarcone
		Cortancyl :	Réparation rapide du syndrome hémolytique
		Aucun :	Persistant encore 8 mois après
	Coombs dir . - Agglutinines froides -		

R E S U L T A T S

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

I - T E R R A I N

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

L'association anémie hémolytique et maladie de Hodgkin ou sarcome touche plus fréquemment les hommes que les femmes .

Nos sept malades comptaient quatre hommes pour trois femmes .

Parmi les cas plubliés , nous avons trouvé :

- 63 cas de maladie de Hodgkin dont :

  43 hommes soit 68 %

  et 19 femmes soit 32 %

  l'affection ne se rencontre guère que chez d'adulte .

  L'âge varie de 13 à 69 ans pour les hommes, 18 à 70 ans pour les femmes , avec un âge moyen de 42 ans chez les femmes et 44 ans chez les hommes .

- et 35 cas de sarcome dont :

  24 hommes soit 68,5 %

  et 11 femmes soit 31,5 %

  l'âge moyen parait un peu plus élevé qu'en cas de Hodgkin: 51 ans pour les femmes et 46 pour les hommes .

II - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

A - Le malade vient consulter parce qu'il se sent fatigué . Cette fatigue remonte parfois seulement à une quinzaine de jours, mais souvent à plusieurs mois, voire un an et plus . Tantôt elle a évolué par poussées avec périodes de rémission , tantôt elle a été d'accentuation progressive .

Il s'agit soit d'une asthénie vraie avec céphalées, vertiges, lipothymies; soit d'une simple fatigabilité .

Rarement isolée, elle s'accompagne de nombreux symptômes qui peuvent être :

1° - La fièvre : elle s'observe dans plus de la moitié des cas et peut revêtir différents types qui sont par ordre de fréquence :

* fébricule à 37°5 - 38° soit permanente, soit intermittente, associée à une altération de l'état général, elle a plusieurs fois fait suspecter la tuberculose.
* fièvre à 38° - 39° simulant une infection
* enfin clochers fébriles à 40° , véritables accès palustres parfois, accompagnées de frissons et sueurs abondantes .

2° - Des signes cardio - pulmonaires : oppression thoracique, dyspnée, palpitations.

3° - Parfois des signes plus divers

a) Des signes digestifs : anorexie, amaigrissement, vomissements parfois, douleurs abdominales ou simples pesanteurs prédominant à gauche .

b) Des douleurs musculaires : lombalgies parfois, mais le plus souvent douleurs dans les membres inférieurs ou osseuses diffuses

c) Des signes hémorragiques : épistaxis, purpura

d) Voire même des signes neurologiques : hémi- parésie (SIEVERS)

4° - Enfin , parfois la découverte d'adénopathies : le malade ayant remarqué l'apparition ou l'augmentation récente de volume d'adénopathies cervicales .

B - Ailleurs il s'agit d'un malade que l'on sait porteur d'une maladie de Hodgkin ou d'un sarcome et qui se plaint d'une recrudescence de fatigue .

C - Enfin, parfois, c'est un tableau d'urgence avec collapsus ayant fait soupçonner pour une malade de BOUSSER, une rupture de grossesse extra - utérine .

III - CONSTATATIONS CLINIQUES

1° - On est frappé tout d'abord par l'aspect du malade au teint pâle, fatigué, parfois émacié . Cette pâleur est soit isolée, soit , dans 50 % des cas environ, greffée d'un

2° - Ictère . Cet ictère est plus ou moins intense

- tantôt il s'agit seulement d'un sub - ictère des conjonctives .
- tantôt l'ictère est peu intense mais généralisé donnant au malade un teint " jaune paille " .
- enfin, il peut s'agir d'un ictère franc généralisé, cutanéo - muqueux.

La deuxième éventualité est la plus fréquente,elle se rencontre dans la moitié des cas, le sub - ictère des conjonctives dans environ 35 % des cas, l'ictère franc étant plus rare .

3° - Les urines sont habituellement de coloration orangée, mais elles peuvent être de teinte acajou;de même les selles sont normales, elles étaient seulement décolorées chez un des malades de BOUSSER . Il n'y a aucun parallélisme entre la coloration des urines et l'intensité de l'ictère : un ictère franc généralisé pouvant très bien s'accompagner d'urines seulement orangées .

4° - L'examen de l'abdomen peut mettre en évidence :

- une splénomégalie : nous l'avons trouvée chez 58 % des malades atteints de maladie de Hodgkin et 83 % de ceux atteints de sarcome .
  * tantôt il s'agit d'une rate percutable dont on perçoit le pôle inférieur à l'inspiration profonde
  * tantôt elle est bien palpable , débordant de 2 à 3 travers de doigt le rebord costal.
  * parfois enfin, elle est énorme occupant l'hypochondre gauche, le flanc gauche, atteignant la crête iliaque, l'ombilic . Nous l'avons trouvée ainsi chez 6 malades.
- une hépatomégalie dans 35 % des cas . Le plus souvent le foie déborde de 2 à 3 travers de doigt le gril costal . Dans un cas BOUSSER l'a trouvé descendant jusqu'à l'ombilic . Cette hépatomégalie n'a été trouvée isolée qu'une seule fois . Dans les autres cas, elle est toujours associée à une splénomégalie, mais pas toujours à un ictère (FISCHER) .

5° - La palpation des aires ganglionnaires révèle la pré - sence d'adénopathies dans 49 % des cas de Hodgkin et dans 34 % des cas de sarcome .

Deux éventualités sont possibles :

- les adénopathies sont connues depuis longtemps ou elles ont déjà fait l'objet d'un traitement radiothérapique , elles sont alors petites et dures, en voie de régression .
- elles sont une découverte d'examen :
  * soit polyadénopathies siégeant dans tous les territoires ,faites de ganglions petits, durs, mobiles,indolores.
  * soit adénopathies localisées aux chaines jugulo - carotidiennes basses, alors hautement suspectes.
  * soit enfin petite adénopathie isolée .

6° - Le reste de l'examen est le plus souvent normal . Parfois la peau peut être le siège d'éléments purpuriques (3 cas) , d'éruptions mal individualisées, morbilliformes . L'examen pulmonaire peut révéler des signes de pleurésie . L'auscultation cardiaque, un souffle systolique entendu dans toute l'aire précordiale témoignant d'une anémie intense ; l'examen neurologique a objectivé chez un malade une hémi - parésie .

IV - CONSTATATIONS HEMATOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

1°- La numération globulaire objective :

- l'anémie : elle est importante, le chiffre des globules rouges oscillant entre 1,5 et 2,5 millions, 13 fois inférieur à 1,5 million, 9 fois seulement supérieur à 2,5 millions, mais n'atteignant jamais plus de 3,5 millions.

- cette anémie n'est parfois qu'un des éléments d'un tableau de pancytopénie . Parmi les 42 cas où nous avons pu recueillir les taux de globules rouges, globules blancs et plaquettes, nous avons trouvé 10 pancytopénies, ce qui représente environ 24 % des cas .

- chez les autres malades les taux des cellules des différentes lignées sont dissociés . Ainsi sur 66 malades on trouve :

  * 50 % qui présentent une leucopénie
    soit avec plaquettes normales (56 %)
    soit avec hyperplaquettose (25 %)
  * 35,5 % avec une hyper-leucocytose
    modérée : 10 à 20 mille (21 %)
    importante : 20 à 150 mille (14,5 %)

deux fois seulement l'hyper - leucocytose est accompagnée d'hyperplaquettose.

- 14,5 % avec une leucocytose normale dont 5 cas étaient accompagnés d'hyperplaquettose.

- enfin, les plaquettes dont le taux a été mentionné chez 42 malades sont :

normales dans 43 % des cas

diminuées dans 15 %

augmentées dans 9 %

- la numération donne donc des résultats d'interprétation difficile :

1° - atteinte de la seule lignée érythroblastique, les deux autres étant soit normales, soit hyperplasiques

2° - atteinte des trois lignées

3° - atteinte de deux lignées, la troisième étant respectée.

- En outre, cette anémie est normocytaire, le plus souvent avec cependant poïkylocytose et polychromatophylie retrouvées fré - quemment . La présence de sphérocytes, aspect pré - hémolyti - que du globule rouge est rare . Ils ont été mentionnés 11 fois . GROSBY les a retrouvés chez quatre malades sur sept.

- Le taux d'hémoglobine est abaissé, habituellement inférieur à 10g % . Mais la valeur globulaire est peu différente de 1 , l'anémie étant le plus souvent normochrome.

- Enfin, la résistance globulaire aux solutions salines est normale dans les anémies hémolytiques acquises (hémolyse initiale: 5g °/°° - totale : 3g °/°°) . Elle a été pratiquée sur les hématies de 36 malades et trouvée 13 fois légèrement diminuée . Mais, dans l'interprétation des résultats, il faut savoir tenir compte du manque de précision de la technique . Toutefois, DAUSSET signale que la résistance globulaire peut être abaissée lorsqu'il existe des sphérocytes .

2° - La formule sanguine peut aussi révêtir différents aspects, mais elle n'a pas toujours été rapportée et nous n'avons pu la recueillir que dans 31 cas .

- Dans 48,5 % des cas, elle est absolument normale.
- Dans 32 % des cas , il existe une polynucléose neutrophile accompagnant aussi bien une hyper - leucocytose, qu'une leucocytose normale, qu'une leucopénie.
- Dans 19, 5 % des cas, c'est une inversion de la formule sanguine que l'on trouve avec un chiffre de polynucléaires variant de 8 à 50 % et une augmentation parallèle soit des lymphocytes, soit des monocytes, soit des deux .

- La présence de polynucléaires éosinophiles n'a été retrouvée que 7 fois dont 3 fois par nous - mêmes . Cette éosinophilie est modérée 2 à 3 % ; elle a atteint dans un cas 9 % et dans l'autre 7 % .
- Enfin un nombre modéré de myélocytes (5 %) a été observé chez 4 malades .

3° - Les réticulocytes sont variablement et inconstamment augmentés. Si l'on considère comme pathologique une réticulocytose supérieure à 3 %, nous l'avons trouvée ainsi dans 70 cas, soit chez 62 % des malades :

* elle est modérée autour de 10 % dans 31,5 % des cas
* mais plus souvent elle nous est apparue élevée atteignant jusqu'à 90 % (68,5 % des cas)

Cette réticulocytose ne témoigne pas forcément d'une activité médullaire accrue, mais plutôt d'un passage trop rapide des éléments dans le sang circulant (DREYFUS).

Il n'existe aucun parallélisme entre le taux des réticulocytes et l'importance de l'anémie . En effet, nous avons pu constater la présence de 90 % de réticulocytes chez un malade dont l'anémie n'atteignait que 2,4 millions, alors qu'un autre malade dont l'anémie était de 0,4 million n'avait que 4,6 % de réticulocytes .

Dans les autres cas, les réticulocytes n'ont pas été recherchés, ou leur taux est nul, ou encore il est trop faible pour avoir une signification.

4° - La présence d'érythroblastes dans le sang circulant est observée dans les cas de déglobulisations sévères . Nous avons pu prouver cette érythroblastose sanguine dans 20 % des cas, le plus souvent modérée , elle atteignit chez 3 malades le taux extraordinairement élevé de 46 % .

5° - La ponction sternale dont nous avons trouvé les résultats chez 41 malades peut montrer :

- dans 78 % des cas, une moelle riche avec hyperplasie pouvant porter sur toutes les lignées ou plus souvent uniquement sur la lignée rouge . Cette érythroblastose est plutôt modérée, doublant ou triplant la normale . Deux fois pourtant, nous l'avons trouvée intense , atteignant 175,5 % et 213 %.
- dans 20 % des cas, la moelle est pauvre, voire aplasique . Cette éventualité se voit chez des malades traités par radiothérapie ou moutardes à l'azote, mais parfois aussi d'emblée chez des malades qui n'ont reçu aucun traitement faisant penser alors à l'atteinte médullaire par un processus malin ou à un processus inhibiteur de la moelle .
- enfin, chez un seul malade, la ponction sternale a ramené des cellules malignes caractéristiques de lymphogranulomatose .

- La ponction sternale renseigne donc sur les possibilités de régénération globulaire et par là, sur la gravité de l'anémie.

6° - La bilirubinémie dosée chez 44 malades, qu'il s'agisse de la bilirubine indirecte ou totale, nous l'avons trouvée augmentée dans environ la moitié des cas, la bilirubinémie indirecte ayant atteint 114 mg°/°° et notée comme subnormale chez les autres.

7° - L'examen des urines et des selles montre , à chaque fois qu'il a été pratiqué, la présence d'urobilinurie et l'augmentation du stercobilinogène jusqu'à 556 mg/j . Ces résultats acquièrent toute leur valeur surtout en l'absence d'hyperbilirubinémie .

En outre, chez 3 malades les urines contenaient des sels biliaires, chez un seul il y avait absence de stercobilinogène .

Ces cas témoignent d'une atteinte hépatique surajoutée.

8° - Les tests hépatiques sont habituellement normaux , mais ils peuvent aussi être perturbés, tels chez les malades de NINNI, FIESSINGER, PARAF et notre malade Mr T .... (obs. n° 4) , chez ces deux derniers, la maladie maligne primitive n'était pas encore connue .

9° - Les protides sont normaux, parfois seulement légèrement abaissés ou augmentés, et l'électrophorèse montrait une augmentation des γ globulines à chaque fois qu'elle a été mentionnée.

10° - La vitesse de sédimentation apporte peu de renseignements; elle est toujours accélérée, tantôt modérément, tantôt de façon importante pouvant atteindre 100 à 150 mm à la première heure . Des chiffres aussi élevées sont rares dans les anémies hémolytiques primitives, mais, comme ils peuvent se voir, la vitesse de sédimentation n'apporte pas beaucoup de renseignements .

11° - L'étude hématologique peut être complétée par la durée de vie des hématies par le Cr 51 . La durée normale de demi - vie des hématies est de 25 à 35 jours . Sa diminution renseigne sur l'intensité de l'hémolyse , parfois insoupçonnée cliniquement du fait de l'importance de la régénération globulaire . Cette étude renseigne aussi sur les principaux lieux de destruction des hématies.

Ainsi, chez notre malade Mr S... (obs . n° 1) l'étude au G 51 a montré un raccourcissement de moitié de la durée de vie des hématies et une importante séquestration splénique, ce qui d'ailleurs a été confirmé par l'examen anatomo - pathologique de la pièce opératoire qui montrait une rate essentiellement hémolytique .

12° - Enfin, l'étude immuno - hématologique met en évidence très fréquemment la présence d'anticorps , anti-hématies .

a) Elle a été pratiquée sur les globules rouges de 55 malades dont 31 étaient atteints de maladie de Hodgkin et 24 de sarcome . Les anticorps ont été

trouvés dans 87,5 % des cas de sarcome et 71 % des cas de Hodgkin .

b) Il s'agit de pananticorps non spécifiques capable d'agglutiner les globules rouges y compris ceux du malade, se manifestant sous forme d'agglutinines . Ces agglutinines sont inapparentes par la technique habituelle de dilution en milieu salin ; elles doivent être révélées par les artifices, on dit alors qu'elles sont irrégulières ou incomplètes .

c) Le plus souvent, ces auto - anticorps sont actifs à 37° (température corporelle) : il s'agit d'anti - corps chauds (93 % des cas) qui sont des γ glo - bulines de faible poids moléculaire .

Dans 7 % des cas, ce sont des auto - anticorps froids actifs à 4° dont l'activité diminue avec l'augmentation de température, qui restent muettes à la température du corps, et qui sont les γ_2 globulines

d) On les recherche :

- soit sur les hématies par le test de Coombs direct : ce sont les anticorps fixés.
- soit sur le sérum par le test de Coombs indirect: ce sont les anticorps libres dans le sérum . Ils sont plus rarement présents . Nous les avons

trouvés mentionnés dans 11 cas, soit une proportion de 20 % .

- Il est parfois nécessaire de fragiliser les hématies par la trypsine, un milieu albumineux ou un milieu acide (pH 6,5) (DAUSSET) .

e) La présence d'hémolysines n'a été retrouvée qu'une seule fois, par nous - même, chez notre malade, Mr A... (obs. n° 7) . Il s'agissait d'hémolysines froides d'ailleurs associées à des agglutinines .

Parmi les documents dont nous disposons, les recherches mentionnent 12 cas avec études immuno-hématologiques négatives, bien que le tableau clinique soit celui d'une anémie hémolytique caractéristique .

Au terme de ces constatations cliniques et biologiques, on se trouve devant trois éventualités :

1° - L'anémie hémolytique est associée à des signes évidents de maladie de Hodgkin ou de sarcome, soit que le diagnostic ait déjà été porté , soit que la présence d'adénopathies permettent de l'affirmer par la biopsie .

2° - L'anémie hémolytique semble primitive, mais certaines investigations complémentaires peuvent mettre sur la voie de son origine maligne, ainsi :

- La constatation d'adénopathies médiastinales à la radiographie thoracique
- La mise en évidence d'une anergie tuberculinique chez un sujet ayant eu des réactions antérieurement positives (évocatrice de Hodgkin).
- Ou encore les données du splénogramme ou du médullogramme .

3° - L'anémie hémolytique, en dépit de la multiplication des examens, conserve les caractères d'une maladie hémolytique primitive .

V - THERAPEUTIQUE ET EVOLUTION

:-:-:-

II - ACTION DU TRAITEMENT DE LA MALADIE MALIGNE

Ce traitement consiste essentiellement en radiothérapie ou cytotoxiques, souvent associés à des transfusions .

1 - Application avant l'apparition de l'anémie hémolytique

* Lorsqu'il existe des adénopathies localisées, la radiothérapie semble la meilleure thérapeutique des maladies de Hodgkin et des sarcomes . Elle donne de bons résultats, l'amélioration obtenue durant de 1 à 6 ans . Elle ne semble guère influencer l'apparition de l'anémie hémolytique, le plus court délai que nous ayons trouvé entre une cure de radiothérapie et l'apparition de l'anémie hémolytique, étant de 1 an, le plus long de 6 ans .

* Les cytotoxiques, plutôt réservés aux formes généralisées ou non influencées par la radiothérapie, ne semblent pas non plus favoriser l'apparition d'une telle anémie, celle - ci étant découverte 1 à 2 ans après l'arrêt du traitement . L'amélioration de l'état général, la diminution des adénopathies sont notées dans tous les cas .

* Il est à remarquer qu'un malade atteint de réticulosarcome et traité à la fois par radiothérapie et moutarde azotée a développé 6 mois après une anémie hémolytique

délai donc plus court que ceux observés avec la radiothérapie ou les moutardes azotées, isolées (80) .

2° - Application en présence de l'anémie hémolytique.

* Chez 3 malades (30 - 38 - 60) (16,5 %) , il n'y a eu aucun retentissement sur l'anémie, celle - ci ayant persisté, sans aggravation alors que les adénopathies et la rate, lorsqu'elle est irradiée, diminuent de volume .

* Chez 7 malades (4 - 22 - 23 - 26 - 37 - 72 - 78), l'anémie hémolytique s'est aggravée . Cette aggravation est habituellement progressive ; elle oblige parfois l'arrêt du traitement ; la mort survient au bout de 15 jours à 6 mois, soit que la thérapeutique reste inefficace sur la maladie maligne, soit que malgré son efficacité, elle ait provoqué une aggravation de l'hémolyse, voire une pancytopénie .

* Chez 8 malades (10 - 13 - 21 - 24 - 27 - 36 - 41 - 90) (44,5 %) , sous l'influence des seules moutardes azotées, ou radiothérapie, nous avons observé une amélioration et de la maladie initiale avec fonte des adénopathies , reprise de l'état général et du syndrome hémolytique avec une reglobulisation atteignant 3 à 4 millions et même 4,8 millions . L'amélioration a été durable, de 3

à 4 ans . Au bout de ce délai, la mort survient le plus souvent à la suite d'une récidive foudroyante des deux syndromes, plus rarement de l'hémolyse seule (1 fois) ou d'une poussée évolutive de Hodgkin (1 fois) .

Les cytotoxiques sont administrés :

- soit d'emblée : SULZER rapporte le cas d'une malade chez laquelle il a diagnostiqué une anémie hémolytique à auto - anticorps, associée à une maladie de Hodgkin . Le seul traitement par radio - thérapie ganglionnaire a entraîné une amélioration des deux syndromes pendant 4 ans . Au bout de ce temps, l'anémie hémolytique a récidivé . Traitée alors par NH_2 , l'amélioration a été immédiate et a persisté deux ans . De la radiothérapie splé - nique a été entreprise ensuite . L'amélioration a persisté et la malade a pu reprendre son travail.

- soit après inefficacité des corticoïdes et de la splénectomie, tel ce malade de SIEVERS atteint d'anémie hémolytique et de maladie de Hodgkin chez lequel l' A.C.T.H. n'entraîna aucun résultat, la splénectomie ne fut suivie d'aucune amélioration sensible , mais l'administration de moutardes

azotées fit remonter le taux des globules rouges à 4,1 millions . La rechute survint pourtant au bout de 3 mois, suivie de mort.

- Enfin, chez 3 malades, la radiothérapie fut instituée alors que les stigmates d'anémie hémolytique avaient disparu .

  * Chez l'un deux il y a eu reprise du processus hémoly - tique et mort rapide en 3 mois (78)
  * Chez les deux autres aucune rechute de l'hémolyse n'a été observée (24 - 41) .

III - TRAITEMENT ISOLE DE L ' ANEMIE HEMOLYTIQUE

1° - Les corticoïdes en sont le traitement de base depuis 1952

a) Leur emploi est basé sur le fait :

* qu'ils modifient la formule sanguine en augmentant le taux des globules rouges, des granulocytes et des plaquettes, en diminuant celui des lymphocytes et des éosinophiles .
* qu'ils réduisent le volume des formations lymphoïdes et semblent provoquer une lyse des cellules de la lignée lymphatique .
* qu'ils diminueraient la production des anticorps ou inhibe - raient le complexe antigène - anticorps .

b) Tous les auteurs s'accordent pour dire que leurs effets sont excellents dans 90 % des cas, mais que les rechutes sont fréquentes

et leur action de moins en moins efficace, et qu'enfin ils sont beaucoup moins constamment efficaces lorsque l'anémie hémolytique est associée à une maladie maligne .

c) Les corticoïdes ont été administrés à 20 malades soit isolément, soit seulement associés à des transfusions.

* Chez 8 d'entre eux (33 - 39 - 57 - 58 - 59 - 60 - 75 - 98) (40 %) : leur administration n'a été suivie d'aucun effet: l'anémie est restée identique, ou, le plus souvent, elle s'est progressivement aggravée malgré l'augmentation des doses, entraînant la mort dans plusieurs cas . Tantôt il s'agissait d'une thérapeutique initiale, tantôt elle était secondaire à la radiothérapie ou chimiothérapie .

Il en a été ainsi chez notre malade, Madame A..... (obs. n° 7) qui,à son entrée , présentait un syndrome hémolytique important avec 2,55 millions de globules rouges, une leucopénie à 2.000 et des tests immunologiques positifs. La corticothérapie (40 mg / j de Delta - Cortisone) a entraîné au bout de quelques jours une petite amélioration 3,5 millions de globules rouges, 5.200 globules blancs; mais, malgré l'augmentation des doses, l'hémolyse s'est pro - gressivement accentuée, et au bout d'un mois et demi de traitement, le taux des globules rouges était à 1,82 million

et les reticulocytes à 20 % . Pour cette malade, la corticothérapie a donc été un échec.

Ce fut aussi le cas de Mr N.... (obs . n° 6) dont l'anémie hémolytique est survenue au décours d'une poussée évolutive de maladie de Hodgkin, traitée deux ans plus tôt par cobal - tothérapie . Son anémie était à 2,6 millions à son entrée, et malgré les doses croissantes de delta - cortisone d'abord, puis de Cortisone ensuite, elle était à 1,03 million au bout de deux mois, et lors de sa mort à 1,33 million . La corti.- cothérapie est donc chez lui restée inactive .

* Chez 9 malades (34 - 35 - 38 - 40 - 56 - 61 - 71 - 81 - 86) (45 %) , ils ont entraîné une amélioration passagère. Dans 4 cas, l'amélioration était totale, le chiffre des globules rouges ayant atteint 4 millions, les signes cliniques et biologiques d'hémolyse s'étant amendés, seule a persisté la positivité des tests immuno - hématologiques. Mais elle n'était pas durable, la période de rémission variant de 6 mois à 1 an , soit qu'il y ait eu rechute à l'arrêt du traitement malgré l'augmentation des doses . Dans 5 cas, l'amélioration n'était que partielle, le syn - drome biologique persistant , mais moindre, le taux des globules rouges restant aux alentours de 3 millions; la nécessité de prolonger le traitement était indispensable ,

obligeant deux fois à recourir à la splénectomie .

Ce fut le cas de la malade de LANGERON , hospitalisée pour une anémie importante 2,27 millions, qui s'aggrava considérablement en 1 mois : 720.000 globules rouges . Le traitement cortisonique entraîna une amélioration : 2,8 millions de globules rouges, amélioration partielle et cédant à l'arrêt thérapeutique, on recourut donc à la splectomie .

* Enfin, chez les 3 derniers malades (42 - 62 - 63) (15 %) , d'excellentes réponses ont été notées : répara - tion rapide des signes cliniques et biologiques, mais non des signes immunologiques qui persistent, l'une durant plus de 18 mois (40 - 42 - 62) .

Ainsi notre malade, Mr S..... (obs n° 1) a d'abord très bien répondu à la corticothérapie . A l'entrée, il avait 1,5 million de globules rouges, 17,5 % de réticulocytes et 213 % d'érythroblastes médullaires, des tests immunologi - ques positifs . Sous l'effet de 40 mg/j de delta-cortisone l'anémie se répare (4,06 millions) . Elle reparait deux mois après l'arrêt du traitement . Celui - ci est donc re - pris pendant 18 mois, le taux des globules rouges oscillant entre 3,8 millions et 4,5 millions.

La corticothérapie a donc été suivie d'excellents résultats pendant 27 mois, délai au bout duquel elle devint inactive .

- De plus, GUIMBRETIERE, dans sa thèse rapporte :

  * 1 cas d'anémie hémolytique, associée à un réticulo - sarcome dont le traitement par Cortisone et transfusions entraîna une amélioration immédiate , mais suivie de rechute mortelle au bout de 3 mois.

  * Et 2 cas d'anémie hémolytique associée à une maladie de Hodgkin , traités par Cortisone, qui apporta chez l'un une amélioration immédiate et durable, chez l'autre une stabilisation clinique et hématologique nécessitant des cures d'entretien.

d) - Les corticoïdes les plus employés sont l' A.C.T.H. en Amérique et la delta - Cortisone en France , mais il ne semble pas y avoir de différence d'action . Les doses d'attaque sont généralement fortes de l'ordre de 75 à 100 U.I/ jour. pour l'A.C.T.H. et 40 à 100 mg/j pour la delta - cortisone .

e) - Des complications imputables à cette thérapeutique restent rares. Nous en avons observé essentiellement chez notre malade Mr S.... (obs. n° 1) qui a présenté , après 18 mois de traitement continu une ostéoporose vertébrale grave et un diabète équilibré par 2 comprimés par jour de Glucidoral.

2° - La splénectomie

a) Pratiquée dans les anémies hémolytiques acquises depuis 1910, elle agit

* en supprimant l'un des principaux lieux de destruction des globules rouges
* en levant un éventuel processus inhibiteur de l'hémato - poïèse
* en supprimant, enfin, l'un des principaux lieux de formation des anticorps.

b) Les statistiques de résultats de splénectomie chez des malades porteurs d'anémie hémolytique et de maladie de Hodgkin ou sarcome sont rares .

DAMESHEK sur 18 cas a obtenu 2 succès

DAUSSET sur 6 cas - 1 excellente réponse mais temporaire
- 2 légèrement favorables
- 3 décès post - opératoires

FISCHER sur 5 cas - 3 bénéfices dont 2 prolongés
- 2 actions nulles.

Quant à CROSBY, il pense que le pourcentage de chances d'obtenir de bons résultats à la suite de splénectomie augmente lorsque la résistance globulaire est diminuée et des sphérocytes présents.

c) Elle a été pratiquée chez 31 malades constituant soit le traite - ment initial d'une anémie hémolytique apparemment primitive ou secondaire à une maladie maligne connue, soit un traitement secondaire à Corticoïdes et transfusions restés sans effet .

Nous avons observé les résultats suivants :

Splecnectomie primitive d'anémie hémolytique apparemment idio - pathique : pratiquée ainsi chez 18 malades (1 - 3 - 9 - 27 - 30 - 31 - 32 - 41 - 46 - 68 - 70 - 72 - 73 - 74 - 79 - 87 - 91) elle a été suivie de :

- une amélioration durable de 1 à 3 ans dans 6 cas (33 %). Le chiffre des globules rouges atteint 4 millions, les leucocytes atteignent un taux normal, les plaquettes aug - mentent considérablement jusqu'à 1,2 million chez un malade de FISCHER pour diminuer ensuite, mais en restant toujours augmentées, la réticulocytose diminue, l'état général s'amé - liore .
- Mais elle est suivie d'une rechute de l'hémolyse :

La malade de DUSTIN, par exemple, a été splénectomisée pour une anémie hémolytique intense 1,72 million, avec leucopénie 2.000 globules blancs et thrombopénie 106.000 . L'amélioration a été progressive ; 6 mois plus tard, elle avait 4,42

millions de globules rouges, 9.950 globules blancs et 219.000 plaquettes . Ce ne fut qu'un an après l'intervention que se sont développées des adénopathies lymphosarcomateuses en même temps que le taux des globules rouges tombait à 2, 27 millions .

- De véritables guérisons apparentes ont été signalées 3 fois (16,5 %) : réparation des signes cliniques et hématologiques d'hémolyse sans récidive au bout de 4 ans .
- Les résultats immédiats ont paru excellents mais la récidive est apparue rapidement dans un délai de 10 jours à 3 mois chez 7 malades (39 %)
- Chez les deux derniers malades enfin, la splénectomie n'a eu aucun effet (11,5 %) .

Splénectomie primitive en cas d'anémie hémolytique associée à la maladie maligne (7 cas) (28 - 29 - 37 - 44 - 45 - 88 -89)

- Une réparation quasi - totale des signes cliniques et héma - tologiques de l'anémie hémolytique et du sarcome chez 4 malades
- Et une amélioration immédiate, peu durable, avec récidive pro - gressivement mortelle en 1 à 3 mois , dans 3 cas .

Splénectomie après échec des autres thérapeutiques (8 cas) (13 - 34 - 38 - 57 - 62 - 63 - 86 - 98)

- 3 cas de guérison clinique et hématologique avec chez l'un deux, négativation des tests immunologiques, persistant depuis plus d'un an et demi .

  Notre malade, Madame A.... (obs . n° 7) a été splénectomisée environ après deux mois de corticothérapie inefficace . Elle avait alors 1,82 million de globules rouges et des tests immunologiques positifs . La réparation de l'anémie fut immédiate; un mois après la malade quittait le service avec 4,02 millions de globules rouges . Ce taux augmente encore progressivement à 4,74 millions puis 5 millions persistant actuellement (10 mois après l'intervention) . Tous les stigmates biologiques d'hémolyse ont disparu de même que les auto- anticorps.

- 3 améliorations immédiates suivies de rechute
- Aucun résultat dans 1 cas
- Et 1 décès post - opératoire .

d) Si l'on considère donc les résultats de la splénectomie chez ces 31 malades, que l'affection maligne ait été ou non identifiée au moment de la splénectomie : on observe ,

- 14 guérisons durables, allant de 1 an 1/2 à 4 ans, soit 45 % de bonnes réponses.

- 12 améliorations passagères , soit 39 % de réponses médiocres
- 4 résultats nuls, soit 13 %
- 1 décès post - opératoire, soit 3 %

Les bonnes réponses sont donc les plus fréquentes, et il s'agit le plus souvent du traitement initial d'une anémie hémolytique apparemment primitive . En outre, la splénectomie a permis de poser le diagnostic de la maladie primitive chez 4 malades porteurs de Hodgkin et 5 porteurs de sarcome . Il en a été ainsi, par exemple, pour notre malade, Madame A... (obs. n° 7) chez laquelle la splénectomie , en réalisant l'ablation d'un réticulo - sarcome splénique, a permis la guérison d'une anémie hémolytique à auto - anticorps rebelle aux corticoïdes .

3° - Les transfusions : elles ont été la seule arme thérapeutique utilisée chez 13 malades (11 - 14 - 15 - 20 - 24 - 25 - 30 - 39 - 40 - 76 - 78 - 84) .

a) - Dans 5 cas, elles ont paru favorables en réparant progressivement l'anémie : la mort survenant dans un délai de 6 mois à 2 ans , mais sans nouvelle manifestation de l'hémolyse .

b) - Dans les 8 derniers cas, elles n'ont entraîné qu'une augmentation faible mais parfois nulle du taux des globules rouges et la mort est survenue dans un délai bref.

PINEY avait préconisé l'emploi des exsanguino - transfusions dans les cas d'anémie hémolytique immunologique, dans le but de diluer les antigènes ; pratiquée chez deux malades, elle fut suivie d'une amé - lioration rapide mais la rechute a été immédiate.

On peut en rapprocher l'observation de MILLIEZ concernant une anémie hémolytique primitive associée à des troubles neurologiques traitée par exsanguino - transfusions qui firent disparaitre tous les symptômes y compris neurologiques, mais la récidive est survenue au bout de quelques mois .

Enfin GUIMBRETIERE, dans sa thèse , signale aussi un cas de réticulo - sarcome avec anémie hémolytique, passagèrement amélioré par une exsanguino - transfusion, et un cas de guérison totale d'un syndrome hémolytique immunologique associé à un réticulo - sarcome totalement amélioré par des seules transfusions, et mort sans récidive de l'hémolyse.

Malgré ces résultats encourageants, la méthode est restée limitée à ce petit nombre de cas . En contre partie des constatations précédentes, il faut signaler que les transfusions même iso - groupes stricts, ont souvent été mal supportées principalement en cas d'anémie hémolytique immunologique, accompagnées d'une augmentation de l'hémolyse; les transfusions de globules lavés n'auraient pas cet inconvénient (DAUSSET) .

IV - ASSOCIATION SIMULTANEE DES THERAPEUTIQUES DE LA MALADIE MALIGNE ET DE L' ANEMIE HEMOLYTIQUE.

L'association de corticoïdes d'une part, de radiothérapie localisée ou de cytotoxiques d'autre part, a été utilisée chez 11 malades (33 - 39 - 54 - 55 - 56 - 60 - 62 - 63 - 58 - 96 - 97)

- Chez l'un d'entre eux, aucun effet immédiat n'a été noté, mais le malade n'a pas été suivi (97)

- Chez un autre, bien qu'on ait observé une diminution des adénopathies et une amélioration passagère de l'état général sous l'influence de radiothérapie par petits champs, l'anémie s'est accentuée, et la mort survenue rapidement .

  Il s'agit de notre malade, Madame C.... (obs. n° 3) qui présentait une anémie à 2,7 millions et surtout de multiples adénopathies dont la biopsie confirma l'origine hodgkinienne . Elle fut traitée par l'association transfusions Delta - Cortisone (40 mg/jour) et radiothérapie . L'état général s'améliore, les adénopathies régressent, mais l'anémie persiste et s'aggrave progressivement malgré l'augmentation de la Delta - Cortisone (60 mg / jour) :1,9 million de

globules rouges . On arrête alors la radiothérapie pensant qu'elle était responsable de l'accentuation de l'hémolyse, mais l'état général s'aggrave, la Delta - Cortisone (100mg/j) reste sans effet et la malade meurt au bout de 3 mois .

- Chez les 9 autres malades on a observé une nette amélioration clinique et hématologique : régression des adénopathies, de la rate, réparation progressive de l'anémie avec une fois négativation des tests immunologiques .

    * La disparition du syndrome hémolytique a été totale chez 6 malades, que la mort survienne 3 mois, 1 an , voire 3 ans après au cours d'une poussée de la maladie initiale . Deux malades vivaient encore lorsque leur observation a été publiée . Ce traitement a été ins - titué tantôt dès l'apparition de la maladie initiale chez un malade déjà porteur d'anémie hémolytique, tantôt il faisait suite à la corticothérapie isolée restée sans effet .

Notre malade , Monsieur S.... (obs. n° 7) dont l'anémie hémolytique avait d'abord bien rétrocédé sous l'influence des corticoïdes, qui ensuite leur était devenue résistante et n'avait pas réagi non plus à la splénectomie, a développé

au bout de 3 ans des adénopathies dont la biopsie a montré la nature hodgkinienne . Nous l'avons traité alors par l'association Colchinéos - Delta - Cortisone . L'anémie s'est progressivement réparée, le taux des globules rouges atteignant 5, 23 millions, les stigmates biologiques d'hémolyse ont rétrocédé, seuls les auto - anticorps ont persisté . L'anémie n'a pas récidivé lors d'une nouvelle poussée de la maladie de Hodgkin traitée par Endoxan , ni lors de la poussée évolutive terminale.

- Chez 3 malades, enfin, la guérison du syndrome hémolytique a été totale mais a récidivé dès l'arrêt du traitement entraînant la mort dans deux cas . Dans le troisième, la rechute a eu lieu dès l'arrêt de la Caryolysine alors que la Prednisone était continée, et elle a rétrocédé à la reprise de la Caryolysine (56) .

- De plus, KYLE a traité 11 malades porteurs d'anémie hémolytique dont 7 étaient associées à une maladie de Hodgkin et 4 à un sarcome par l'association :

T.E.M. ou radiothérapie

A.C.T.H.

Transfusions.

Il a noté, depuis que le diagnostic définitif avait été porté :

- une survie moyenne de 3,6 an en cas de Hodgkin

et de 1,6 an en cas de sarcome .

ce qui parait être en faveur de l'efficacité de l'association thérapeutique .

- Enfin , les complications dûes à la radiothérapie ou aux cytotoxiques, hormis l'aggravation de l'anémie que nous avons signalé plus haut et qui n'était peut-être pas imputable à la radiothérapie, n'ont été que rarement remarquées . Une seule fois, une leucopénie importante (1000 leucocytes) a nécessité l'arrêt de la Caryolysine qui d'ailleurs était associée à la Phényl - Butazone . Chez les autres malades, il n'y a pas eu de modification notable de la formule blanche.

Il est donc probable que l'association de corticoïdes aux cytotoxiques diminuent la toxicité de ces derniers vis à vis des tissus sains . C'est d'ailleurs ce que BOIRON, PAOLETTI, MATTHE et Jean BERNARD concluaient de leurs expériences en disant : " Les hormones cortico - surrénales réduisent les effets toxiques qu'exercent les moutardes azotées sur les centres hémoformateurs que son administration soit antérieure ou postérieure à l'intoxication . Pour la radiothérapie , les résultats sont moins nets et ne s'exté - riorisent que si la Cortisone est administrée avant l'irradiation ".

Et, si l'on considère l'influence d'une telle thérapeutique sur l'état de la moelle osseuse, on constate :

- chez deux malades, l'apparition d'une hypoplasie médullaire .

* La première est notre malade Mme F ... (obs. N°2) chez laquelle maladie de Hodgkin et anémie hémolytique sont apparues simultanément . Avant tout traitement , la ponction sternale mettait en évidence 96 % d'érythroblastes . Radiothérapie ganglionnaire et Delta - cortisone n'empêchent pas l'évolution rapidement fatale et la ponction sternale pratiquée quelques jours avant sa mort, montrait alors un étalement très pauvre .

* Le second est le malade de RUNDLES dont la ponction sternale montrait un rapport $\frac{\text{granulopoïèse}}{\text{érythropoïèse}}$ de $\frac{1}{10}$.

Etant donné la présence d'une maladie de Hodgkin évolutive et de l'hémolyse, on institua un traitement par T.E.M. (5 mg par semaine pendant 8 semaines) qui controla les deux processus . Lors de la reprise du processus hémolytique 1 an après , la moelle était devenue presque aplasique, mais le T.E.M. fut réinstitué, qui controla à nouveau l'hémolyse.

- Chez deux autres malades, l'apparition d'une augmentation de l'érythropoïèse médullaire.

* Notre malade, Mr N.... (obs . n° 6) avait une maladie de Hodgkin, une légère anémie et une moelle sternale hypoplasique . Il fut traité par cobaltothérapie et Cortancyl. Huit mois après, sa moelle contenait 51 % d'érythroblastes.

Chez le malade de BOVE, la ponction sternale pratiquée lors de l'apparition de l'anémie hémolytique et de la maladie de Hodgkin montrait une réduction de l'érythropoïèse médullaire . Sous l'effet du traitement par Cortisone et moutardes azotées apparut une hyperérythropoïèse.

Nous disposons de trop peu de cas pour juger l'effet de la thérapeutique sur l'évolution de la moelle osseuse, mais il nous semble qu'une hypoplasie médullaire n'est pas une contr ' indication formelle à l'emploi des cytotoxiques s'ils sont associés à la corticothérapie .

V - Effets de la thérapeutique sur les tests immunologiques .

Ils ont été décrits chez 11 malades :

* chez 6 d'entre eux le test de Coombs s'est négativé de manière durable, comme ce fut le cas de Mme A.... (obs.n°7)

  Trois de ces malades ont gardé un test de Coombs négatif lors de la reprise du processus hémolytique

* dans 1 cas; le test de Coombs s'est négativé lors d'une rémission, pour redevenir positif lors d'une rechute hémolytique.

* chez les 4 autres malades enfin, les tests immunologiques sont demeurés inchangés, chez l'un d'entre eux seulement, il y a eu diminution du taux d'anticorps décelables .

Enfin, l'évolution clinique, sous l'effet de la thérapeutique n'est pas modifiée par la présence ou non d'auto - anticorps décelables dans le sérum .

VI- Du bilan analytique de ces constatations, il ressort que :

- La rémission spontanée de l'anémie hémolytique est possible bien que rare .

- Les transfusions ne peuvent guère constituer plus qu'un traitement d'appoint .

- Le traitement isolé de l'anémie hémolytique en présence d'une maladie de Hodgkin ou d'un sarcome, par les corticoïdes est généralement insuffisant : l'amélioration étant nulle, partielle ou seulement passagère, la guérison du syndrome hémolytique restant rare .

- La splénectomie est souvent utile, soit qu'elle intervienne seulement contre le processus hémolytique, soit qu'elle permette en même temps la suppression d'une localisation du processus malin .

- Le traitement isolé par radiothérapie ou Caryolysine générale - ment innocenté comme facteur favorisant d'anémie hémolytique peut dans quelques cas l'améliorer en même temps qu'elle influence le processus malin.

- Enfin, l'association simultanée de corticoïdes et d'agents cytotoxiques semble être le traitement de choix s'attaquant à la fois à l'hémolyse et à la maladie maligne.

VI - MODALITES DE DECES ET CONSTATATIONS ANATOMO - PATHOLOGIQUES

1 - MODALITES DE DECES

La mort survient toujours à plus ou moins brève échéance le pronostic de la maladie globale étant conditionné par celui du processus malin . Nous avons trouvé une durée de survie allant de 15 jours à 4 ans, soit après découverte du Hodgkin ou du sarcome chez les sujets atteints d'anémie hémolytique, soit après apparition de cette anémie chez les sujets porteurs de ces mêmes maladies malignes .

Sur les 68 malades chez lesquels nous avons pu retrouver une évolution assez complète, les causes de décès sont :

a) - Des complications hémolytiques dans 41,3 % des cas

- soit anémie isolée, le plus fréquemment le taux des leucocytes et des plaquettes étant normal ou un peu élevé, tels les malades de BROWN, SIEVERS ....
- soit anémie et leucopénie comme ce fut le cas de notre malade Mme F .... (obs n° 2) qui , quelques jours avant sa mort avait :

  870.000 G.R.

  1.460 G.B.

  320.000 plaquettes

  alors qu'un mois auparavant le taux des leucocytes était de 8.400

- Soit anémie et thrombopénie : tel le malade de FIESSINGER, qui devait mourir avec moins d'1,2 million de globules rouges et un purpura généralisé, les leucocytes étant légèrement augmentés.
- Soit thrombopénie isolée : notre malade, Mr T... (obs. n° 6) avait lors de sa mort un purpura généralisé avec 39.000 plaquettes alors que le taux des globules rouges était remonté à 4,54 millions et celui des leucocytes à 5.800
- Soit enfin pancytopénie
  * elle n'est parfois que l'accentuation d'une pancytopénie pré-existante telle Mr C... (obs. n°3) qui avait avant sa mort :

    2,7 millions G.R.

    3.000 G.B.

    59.000 plaquettes

  * ailleurs, il s'agit d'une rechute , Mr T... (obs.n°4) avait à son entrée :

    2,85 millions G.R.

    3.000 G.B.

    100.000 plaquettes

    après corticothérapie, transfusions et splénectomie sa numération montrait :

    4,08 millions G.R.

    15.200 G.B.

    220.000 plaquettes

Peu de temps avant sa mort, la pancytopénie a réapparu :

2,44 millions G.R.

4.100 G.B.

90.000 plaquettes

* Enfin la pancytopénie peut être seulement terminale : le malade ucurant d'une poussée de déglobulisation intense et portant sur toutes les lignées.

b) - Des complications de la maladie initiale : poussée évolutive, hépatite, amylose ... dans 32,3 % des cas .

*Monsieur S... (obs. n°1) présentait une anémie hémolytique plus ou moins bien jugulée pendant 3 ans par la corticothérapie et ayant définitivement cédé à la Colchicine intra - veineuse entreprise après la mise en évidence d'une maladie de Hodgkin . Mais, malgré la Colchicine d'abord, l' Endoxan ensuite, il est apparu un syndrome néphrotique dont le malade mourut quelques mois après . L'examen histologique des pièces d'autopsie mettait en évidence les lésions d'amylose généralisée prédominant au niveau des reins .

c) - Chez les 26,5 % des cas restants, les causes de décès ont été diverses, souvent en rapport avec l'association des deux syndromes .

Il est à remarquer que la mort par hyperhémolyse était plus fréquente avant 1952, date d'apparition des corticoïdes, qu'elle est plus fréquente aussi chez les malades atteints de Hodgkin et qu'enfin elle est devenue plus rare depuis l'emploi simultané des corticoïdes et des cyto - toxiques .

II - CONSTATATIONS ANATOMO - PATHOLOGIQUES

1° - Histologie de la rate

Les lésions spléniques chez 54 malades que l'examen histologique en ait été fait après splénectomie ou sur pièce d'autopsie peuvent être classées en 3 groupes :

a) Lésions malignes isolées trouvées dans 33 % des cas il s'agit de prolifération lymphocytaire ou réticulaire ou encore des deux associées avec parfois disparition totale de l'architecture normale de la rate .

Plusieurs fois, de véritables cellules de Sternberg ont été mises en évidence (4 fois)

b) Lésions d'hémolyse isolées trouvées dans 37 % des cas : il s'agit d'une congestion splénique avec dilatation des sinus, présence de nombreuses

cellules macrophages et dépots d'hémosidérine .
Son poids est presque toujours augmenté : 500 g à 1 kilo , et pour KYLE, son volume serait lié à la quantité de sang qu'elle contient.

c) Lésions malignes et hémolytiques associées trouvées dans 30 % des cas : son poids peut être augmenté tel chez notre malade ,Mme A... (obs . n°7) 900 gr ou normal : 300 gr chez le malade de BROWN . La rate présente alors une dilatation des sinus veineux , des dépots d'hémosidérine et des proliférations cellulaires anormales, parfois polymorphes.

C'est l'examen anatomo - pathologique de la rate qui a permis de poser le diganostic de la maladie maligne

- après splénectomie pour 4 maladies de Hodgkin
et 5 sarcomes.
- après autopsie pour 5 maladies de Hodgkin
et 6 sarcomes .

Il ressort ainsi que les stigmates histologiques spléniques de maladie hémolytique manquaient dans 30 % des cas et que la rate était indemne de processus malin dans 30 autres pour 100 cas .

2° - Nous manquons généralement de renseignements concernant les autres organes .

Signalons que :

* Hormis les lésions ganglionnaires malignes découvertes à la biopsie et confirmées lors de l'autopsie, ou celles découvertes seulement à l'autopsie, une érythrophagocytose ganglionnaire modérée a été notée chez 5 malades.

* La présence de dépots d'hémosidérine dans les cellules parenchymateuses hépatiques et dans les cellules de Küppfer a été signalée 3 fois.

* Enfin des lésions d'amylose généralisée ont été observées chez 3 malades

P R O B L E M E S T H E O R I Q U E S

posés par l' association

A N E M I E H E M O L Y T I Q U E - P R O C E S S U S M A L I N

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

I - Existe - t - il un rapport de cause à effet entre l'anémie hémolytique et le processus malin ?

L'association anémie hémolytique - processus malin n'est pas une coïncidence . Il s'agit plutôt d'un syndrome ayant un tableau clinique particulier fait non pas des symptômes d'hémolyse ajoutés aux symptômes du processus malin, mais plutôt de l'intrication des deux, d'un retentissement de l'un sur l'autre.

Faut -il penser alors qu'ils sont à rattacher tous deux à une même cause encore inconnue, ou que le processus malin est à l'origine de l'anémie hémolytique ?

A) - Certains faits paraissent en faveur de la première hypothèse:

1 - Dans 54,3 % des cas de sarcome et dans 37 % des cas de maladie de Hodgkin, l'anémie hémolytique précède la découverte du processus malin et évolue comme une anémie hémolytique acquise idiopathique, cette évolution est parfois brève, mais parfois aussi beaucoup plus longue : 2 ans 1/2 chez notre malade, Mr T.... (obs.n°4) et 3 ans chez Mr S... (obs n°1)

2 - L'anémie hémolytique peut apparaitre alors que le processus malin parait stabilisé et même en dehors de toute poussée évolutive de ce processus . Ce fut le cas du malade de NINNI chez lequel une maladie de Hodgkin fut découverte en 1952 et traitée par la Chloronaphtine . En 1954, alors que la maladie paraissait stabilisée, est apparue une anémie hémolytique à auto - anticorps chauds, sans aucune recru - descence des adénopathies, anémie qui a réagi favorablement aux corticoïdes .

De même, chez le malade de SULZER , sont apparues simultanément une maladie de Hodgkin et une anémie hémolytique à auto - anticorps, ayant toutes deux admirablement répondu à la seule radiothérapie ganglionnaire . 4 ans plus tard, on assiste à une rechute de l'anémie hémolytique, sans aucune manifestation hodgkinienne . Cette anémie récidivera une nouvelle fois, isolément, deux ans plus tard.

3 - Enfin, il est des cas où l'anémie hémolytique parait seulement transitoire au cours de l'évolution du processus malin . Le malade de CAROLI par exemple - dont l'observation fut publiée par DAUSSET - développa au cours de l'évolution d'un réticulo - sarcome un épisode hémolytique aigü spontanément favorable (régression des signes cliniques et

hématologiques) alors que le réticulo - sarcome en pleine évolution devait emporter le malade quelques mois plus tard.

Chez notre malade, Mr S.... (obs . n° 1) on observa une recrudescence du processus hémolytique lors de la première poussée de maladie de Hodgkin . Les deux furent améliorés par la Colchicine; et lors de la reprise du processus malin nous n'avons observé aucun signe d'hémolyse. Et ce malade dont l'anémie hémolytique avait trainé pendant plus de trois ans , est décédé d'une complication de sa maladie de Hodgkin sans aucun signe d'hémolyse !

Des cas semblables ont été notés plusieurs fois déjà (PARAF, FISCHER, WASSERMANN) .

B) - Ces faits demeurent pourtant rares et il existe davantage de raisons de croire en une relation de cause à effet :

1 - L'apparition de l'anémie hémolytique est, dans la majorité des cas, secondaire à celle du processus malin ou simultanée; elle coïncide avec une poussée évolutive . On retrouve souvent aussi une évolution parallèle des deux processus : l'amélioration ou l'aggravation de l'un correspondant à celles de l'autre.

2 - L'action de la thérapeutique parait encore plus probante.

Nous avons vu :

- Qu'un traitement isolé par les corticoïdes apparait le plus souvent insuffisant, n'ayant apporté de bénéfice durable que dans 15 % des cas, alors que les statistiques montrent qu'ils agissent de façon favorable dans 90 % des cas d'anémie hémolytique acquise idiopathique.

  Qu'une attaque du processus malin par radiothérapie ou cytotoxiques avait un effet bénéfique non seulement sur celui - ci mais aussi sur l'anémie hémolytique dont les symptômes cliniques et hématologiques s'amendent en même temps que le malade retrouve un meilleur état général . Le malade de RUNDLES illustre bien ces faits : il developpa une anémie hémolytique à auto - anticorps cinq mois après la découverte d'une maladie de Hodgkin traitée par radiothérapie, sur laquelle splénectomie et transfusions sont restées sans effet . Devant l'évidence de l'hémolyse et l'activité évolutive du Hodgkin , une cure de T.E.M. est entreprise, et une seconde 9 mois après. Dix mois après cette seconde cure, il ne persistait

plus aucun signe , ni d'activité hodgkinienne, ni d'hémolyse .

De tels cas ont été observés plusieurs fois par SULZER, KYLE, WASSERMANN, BOUSSER et par nous même.

3 - D'autre part, il est actuellement admis par tous que les systèmes formateurs d'anticorps sont les systèmes réticulo-endothélial, lymphocytaire et plasmocytaire . Il parait donc bien probable qu'une prolifération anormale de ces tissus soit à l'origine d'une production anormale d'anticorps, eux - mêmes responsables de l'hémolyse . Et pourquoi ne pas admettre aussi que ce boulversement fonctionnel des tissus prolifératifs anormaux puisse avoir une traduction hématologique avant de s'extérioriser sous la forme d'un processus malin .

4 - Enfin, MARCHAL, se basant essentiellement sur des données histologiques (pullulation de macrophages , zones congestives et hémorragiques) conclue que " toutes les différentes formes d'anémie hodgkinienne ont un même fond commun : l'hémolyse " et " l'ictère latent se dévoile lorsque la multiplication des foyers détermine une érythrophagie intense " .

BRABEC et BROUSIL ont aussi déterminé l'importance du rôle de l'hémolyse dans les anémies des hémoblastoses, en particulier de la maladie de Hodgkin . Selon eux, il existerait un parallélisme entre l'importance de l'hémolyse (déterminée par la durée de vie des hématies au Cr 51) et l'activité évolutive de la maladie.

Il ressort donc que l'anémie hémolytique apparaît bien être en rapport avec le processus malin, la sévérité de l'anémie, le degré évolutif du processus malin conditionnant la présence ou non d'un parallélisme évolutif.

Mais dans un certain nombre de cas, on ne retrouve aucune lésion d'hémolyse splénique ; et par ailleurs l'hémolyse peut persister après splénectomie . En effet, d'une part la rate, si elle est le lieu principal de production des anticorps, n'en est pas le seul, et d'autre part son rôle d'érythrophagocytose peut être suppléé par d'autres organes, en particulier le foie et les ganglions, ce qui d'ailleurs a été mis en évidence par JANDL et ses collaborateurs après étude de la durée de vie des hématies au Cr 51 .

La rate a donc un rôle important dans la genèse des anémies hémolytiques acquises associées à des lymphomes malins, agissant par érythrostase, phagocytose, séquestration des sphérocytes et des globules fragilisés qu'elle retranche de la circulation périphérique, ou produisant les anticorps responsables de l'hémolyse, ou encore combinant ces deux actions .

Nous ne ferons que mentionner son rôle inhibiteur du fonctionnement médullaire, qui reste mystérieux . Mais les autres organes du système réticulo - endothélial ont un rôle souvent important pouvant parfois devenir prépondérant .

B - Devant de telles constatations, les indications de la splénectomie restent très controversées .

- Pour les uns, ayant peu de chances de succès , elle doit être évitée . DAUSSET, par exemple dit : " En cas d'échec du traitement médical, il faut être patient et savoir attendre avant de se résoudre à l'intervention , les risques d'insuccès venant s'ajouter aux risques opératoires ".

Pour d'autres, au contraire, elle doit être pratiquée aussi précocément que possible : BERLIN, YOUNG, FISCHER . POINSO et BONDIL, à la suite de leur étude sur"l'ictère hémolytique acquis de l'adulte " concluent " la splénectomie doit être pratiquée assez tôt pour éviter un épuisement médullaire parfois irréversible et pour ne pas laisser se développer au sein d'autres organes du système réticulo - endothélial des lésions susceptibles d'agir ultérieurement au même titre que la rate sur la moelle osseuse " .

Etant donné les résultats que nous avons mentionnés plus haut, il nous paraît que la splénectomie mérite d'être tentée d'autant plus qu'elle peut non seulement améliorer le processus hémolytique, mais encore réaliser l'ablation d'une localisation principale du lymphome malin associé . Il nous paraît curieux de constater que dans 4 cas, la splénectomie pour anémie hémolytique a été suivie de près de l'apparition

d'adénopathie témoins de la maladie maligne sous - jacente .

De plus, les décès opératoires restent rares . Quant à ceux qui suivent de près l'intervention, ils peuvent être imputables au fait que celle - ci a été pratiquée " in extremis " chez un malade en mauvais état général , atteint d'une importante déglobulisation .

Nous pensons donc avec J. BERNARD que l'on pourra pratiquer la splénectomie

" - après échec du traitement médical

- si on met en évidence une importante lyse intra - splénique et un blocage médullaire.

- mais il faudra ne pas la retarder s'il y a menace d'accidents hémorragiques cérébraux , et si une moelle active devient pauvre " .

III - Valeur de la détection des auto - anticorps

Il est classique de différencier les anémies hémolytiques en deux groupes :

- celles dites congénitales avec absence d'auto - anticorps
- et celles dites acquises avec anticorps décelables dans le sérum.

En relevant les observations d'anémies hémolytiques acquises au cours de processus malins, nous avons vu que dans un certain nombre de cas, l'étude immunologique n'a pas permis de déceler la présence d'anticorps incomplets.

Il nous paraît intéressant à ce propos de citer une observation d'anémie hémolytique acquise rapportée à un processus mal déterminé où l'étude immuno - hématologique est restée négative dans un premier temps pour devenir ensuite positive et se négativer à nouveau dans un troisième temps .

Il s'agit d'une malade de 72 ans qui est hospitalisée en septembre 1955 pour une altération de l'état général s'aggravant depuis plusieurs mois, et l'apparition quelques jours auparavant d'un ictère cutanéo - muqueux.

A l'examen la malade paraît asthénique, anémique et surtout ictérique.

- fièvre à 38° - 39°
- on perçoit le pôle inférieur de la rate
- le foie est de volume normal
- il n'y a pas d'adénopathie.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants:

- numération globulaire : 1,04 million G.R. Hb 25 %
  6.480 G.B.
  avec inversion de la formule
  18 % P.N. 52 % lympho 1 % mono
  et cellules jeunes
  2 % lymphoblastes 15 % prolymphocytes
  12 % cellules monocytoïdes
- plaquettes : 147.000
- réticulocytes : 9,5 %
- résistance globulaire : 5,5 - 2 °/°°
- bilirubine totale : 75 mg/l
- la ponction sternale montre une importante prolifération lymphoïde.
- L'examen immuno - hématologique est négatif

Le diagnostic d'anémie hémolytique ne fait pas de doute . Les transfusions sont mal supportées, l'hémolyse s'accentue ; aussi décide t - on de donner à la malade 400 mg de Cortisone par jour . L'amélioration est immédiate . La fièvre et l'ictère disparaissent, l'état général s'améliore ; les signes biologiques s'amendent plus lentement :

2,09 millions G.R.

2.920 G.B.

100.000 plaquettes

4,5 % réticulocytes

La cortisone est progressivement dininuée à 200 puis 100 mg et enfin arrêtée . Une nouvelle étude immuno - hématologique est toujours négative .

Après l'arrêt de la Cortisone , l'état général reste bon et la malade demande à quitter le service . Un bilan hématologique fait avant sa sortie montre :

2,77 millions G.R. Hb: 55 %

4.320 G.B.

120.000 plaquettes

2,5 % réticulocytes

Diamètre moyen des hématies : 6,8 μ

Elle est réhospitalisée en août 1956 pour recrudescence de son anémie . A l'examen , on constate :

- un ictère généralisé
- une splénomégalie : la rate déborde le gril costal de 3 travers de doigt
- une hépatomégalie modérée
- mais pas d'adénopathie

Les transfusions sont mal supportées et on entreprend un traitement par 30 mg de delta - Cortisone.

- la numération globulaire montre :

1,35 million G.R. Hb 27,5 %

13.120 G.B. dont 15 % P.N. , 15 % lymphocytes

et 70 % de cellules monocytoïdes

plaquettes : 165.000

réticulocytes : 26,5 %

bilirubine indirecte : 37 mg/l

- l'étude immuno - hématologique donne les résultats suivants : " anémie hémolytique à auto - anticorps froids avec Coombs direct faiblement positif sur les globules malades séparés à froid . Présence d'agglutinines froides complètes à titre peu élevé . Pas d'amplitude thermique . Présence d'une puissante hémolysine libre dans le sérum , active en milieu acide à 18° sur les iso et auto globules avec légère consommation du complément " . (DAUSSET).

Le traitement est poursuivi : 30 mg de delta - Cortisone par jour associés à des perfusions de globules lavés . L'état général s'améliore, l'anémie commence à se réparer, la réticulocytose diminue; mais la formule blanche reste anormale : il existe un fort pourcentage d'éléments de la lignée lymphoïde . Et, comme la ponction sternale montre des aspects leucosiques, le diagnostic de " crypto - leucose lymphoïde " associée à une anémie hémolytique à auto - anticorps froid , est suspecté .

Au bout de deux mois, la malade est très améliorée . Le bilan fait avant sa sortie donne les résultats suivants :

2,60 millions G.R. Hb : 75 %

7.680 G.B. dont 9 % lymphocytes atypiques

et 30 % d'éléments lymphoïdes

et l'examen immuno - hématologique met alors en évidence des auto - agglutinines chaudes avec un test de Coombs direct positif et disparition des iso - anticorps froids.

La malade quitte le service avec 15 mg de delta - Cortisone par jour .

En avril 1957, elle est réhospitalisée pour une nouvelle altération de l'état général . La splénonégalie persiste, mais elle a nettement diminué de volume . La numération globulaire montre :

3,11 millions G.R. Hb : 65 %

12.640 G.B. : formule subnormale avec seulement

3 % de lymphocytes jeunes

réticulocytes : 6,5 %

plaquettes : 163.500

La ponction sternale est redevenue normale , il existe seulement 4 % de lymphoblastes.

L'examen immuno - hématologique e'est négativé .

Les doses de delta - Cortisone sont progressivement diminuées; l'état général et hématologique s'amende et la malade quitte le service en juillet 1957 avec :

3,59 millions G.R.

6.300 G.B. dont P.N. : 47 %

lymphocytes : 47 %

monocytes : 6 %

Y - a - t - il une relation entre l'anémie hémolytique et le syndrome hématologique ? on comprend alors mal la variabilité et la fugacité des tests immunologiques . Ne s'agirait -il pas plutôt d'une anémie hémolytique peut - être d'origine virale surajoutée à une affection lymphoïde chronique ? Il reste difficile de conclure.

Un autre fait nous parait intéressant à signaler : la possibilité au cours d'un processus malin, de détecter des anticorps anti - hématies dans le sérum . Ainsi, chez une de nos malades atteinte de maladie de Hodgkin ont été découverts des anticorps incomplets, alors qu'elle ne présentait aucun signe d'hémolyse . Il s'agit d'une femme de 64 ans hospitalisée en août 1961 pour des douleurs de la base thoracique gauche avec une discrète anémie (G.R. : 3,94 millions , G.B. : 4.680) , accélération de la vitesse de sédimentation 83 - 92 et léger décalage thermique ne dépassant pas 38° . Toutes les investigations pratiquées

alors étaient restées négatives . Ce n'est qu'en octobre 1961 que sont apparues des adénopathies généralisées dont la biopsie a permis le diagnostic de maladie de Hodgkin et le traitement radiothérapique a été entrepris immédiatement . L'anémie restait discrète :

4,75 millions G.R. Hb : 70 %

et il existait une légère leucopénie :

6.000 G.B. dont P.N. : 64 %
P.E. : 5 %
P.B. : 1 %
lymphocytes : 23 %
monocytes : 4 %
métamyélocytes : 3 %

Ni le foie, ni la rate ne sont palpables.

Mais un examen immuno - hématologique , demandé lors de son entrée , s'avère positif : " Tests sérologiques d'une anémie hémolytique immunologique avec auto - anticorps chauds, symptomatique de la maladie de Sternberg ". (DAUSSET).

Un bilan hématologique est alors pratiqué et montre :

4,3 millions G.R.
8.000 G.B. . Formule normale
plaquettes : 150.000
réticulocytes : 1 %
bilirubine : 7 mg /l

résistance globulaire : 4,5 - 3 °/°°

ponction sternale : étalement pauvre

25 % d'érythroblastes.

Il n'existe donc aucun signe clinique ni biologique d'hémolyse . On met tout de même la malade à 40 mg par jour de Delta - Cortisone . Mais son état général ne s'améliore pas, la fièvre persiste ;seules les adénopathies régressent sous l'influence de la radiothérapie . Un nouveau bilan hématologique est peu différent du précédent hormis une leucopénie plus accentuée . Mais les tests immuno - hématologiques sont devenus négatifs.

La colchicine intra - veineuse , pas plus que l'Endoxan entrepris après la radiothérapie, toujours associés à la corticothérapie, n'ont pu empêcher l'évolution rapidement fatale de la maladie.

A l'autopsie : des aspects hodgkiniens ont été retrouvés au niveau des ganglions, de la rate et du foie ; mais aucun signe d'hémolyse n'a été mis en évidence , ce qui laisse douter de la nature hémolytique de cette anémie peu sévère accompagnant la maladie de Hodgkin, malgré la positivité passagère des tests immunologiques.

On sait d'ailleurs que des malades ayant eu une anémie hémolytique ont conservé des anticorps dans leur sérum après guérison clinique .

D'autre part, STRATTON mentionne 8 cas de sujets apparemment sains donneurs de sang , chez lesquels on a retrouvé des anticorps au cours d'examens systématiques.

Enfin ROUZERE dans sa thèse signale que l'on a trouvé un test de Coombs positif chez un malade porteur de lyphome malin, un an avant l'apparition du syndrome hémolytique.

Ces faits laissent supposer d'une part que les méthodes de détection des anticorps sont encore imparfaites, d'autre part, que le test de Coombs bien qu'ayant une très grande spécificité ne signifie pas de façon absolue qu'il y ait ou non des anticorps fixés à la surface des hématies.

Ces anémies hémolytiques entrent dans le cadre des maladies par " auto - aggression " . Mais ces auto - anticorps décelés sont -ils bien responsables des manifestations pathologiques ? Les faits que nous venons de signaler, l'absence de parallélisme entre l'évolution du taux des anticorps et celle de l'hémolyse clinique, la rareté de la négativation du test de Coombs lors de la guérison clinique ne plaident guère en faveur de cette hypothèse . Pourtant FUDENBERG a montré qu'il y avait parallélisme entre le taux des anticorps et la durée de vie des hématies, DAMESHEK et SCHWARTZ ont provoqué l'apparition d'une anémie hémolytique chez un animal après injection d'anticorps actif contre ses propres cellules . Et si la plupart des auteurs s'accordent à penser que les auto - anticorps décelés sont bien responsables de l'hémolyse, bien des mécanismes de leur formation et de leur action demeurent obscurs.

Du point de vue pratique, le diagnostic d'anémie hémolytique acquise au cours des processus malins doit essentiellement reposer sur les syndromes cliniques et biologiques classiques, qu'ils soient ou non appuyés par les tests immunologiques.

C O N C L U S I O N S

L'association anémie hémolytique - lymphome malin dont les premières observations ont été publiées en 1927 sont devenues plus fréquentes ces dernières années, depuis que l'on connait mieux les anémies hémolytique acquises . Nous avons relevé 91 observations publiées dans la littérature et nous décrivons 7 observations personnelles, mais bien d'autres cas similaires ont été mentionnés.

DIAGNOSTIC

L'anémie hémolytique est généralement facile à reconnaitre, bien que les symptômes soient rarement au complet et souvent modifiés par la maladie maligne associée . Le tableau hématologique en est particulièrement intéressant pouvant revêtir des formes très diverses : anémie isolée, anémie et leucopénie ou leucocytose, anémie et thrombopénie, pancytopénie enfin . Les anticorps sont fréquemment retrouvés, mais leur absence n'exclue nullement le diagnostic.

Le processus malin est le plus souvent reconnu avant ou en même temps que l'anémie hémolytique . Dans un certain nombre de cas pourtant, cette dernière parait idiopathique, mais différents signes permettront d'orienter le diagnostic .

* Cliniques : présence de certains symptômes anormaux (altération récente de l'état général, aspect de la fièvre, vitesse de sédimentation très accélérée, signes

de compression médiastinales, neurologiques, pleurésie, éosinophilie sanguine, perturbation des tests hépatiques).

* Evolutifs :-résistance aux corticoïdes
-apparition secondaire d'adénopathies
-examen histologique de la rate après splénectomie.

Mais celui - ci ne sera parfois qu'une découverte d'autopsie

THERAPEUTIQUE

1 - Si l'anémie hémolytique reste apparemment isolée

* Il ne faut pas attendre de résultat ni de l'expectative, ni du seul traitement transfusionnel qui pourtant reste un appoint nécessaire .
* Les corticoïdes sont de règle à doses fortes (40 à 100 mg de Delta - Cortisone par jour)
* En cas d'échec , on discutera la splénectomie pratiquée sous traitement cortisonique et transfusionnel.
* Si les corticoïdes d'une part, la splénectomie d'autre part n'apportent aucune amélioration, peut -être pourra t-on tenter une cure de moutardes azotées sans cesser la corticothérapie.

2 - Si les deux processus hémolytique et malin sont reconnus , il faut alors traiter simultanément les deux par :

* Corticoïdes à doses fortes
* Radiothérapie par petits champs si l'état général reste bon, la maladie localisée, cytotoxiques dans les autres cas .
* Transfusions d'appoint ou, si elles sont mal supportées, perfusions de globules lavés.

L'évolution hématologique sera suivie par des contrôles au moins hebdomadaires, l'apparition d'une leucopénie importante nécessitant l'arrêt du traitement néoplasique . On observe en général chez les malades ainsi traités une amélioration nette et parfois durable . Si le processus hémolytique persiste, il sera peut-être nécessaire d'envisager la splénectomie.

Ce schéma thérapeutique découle des observations de 98 malades . Mais il n'en reste pas moins théorique, deux malades différents pouvant réagir de manière différente à un même traitement, et un même malade répondant différemment lors de chaque poussée évolutive . La thérapeutique devra donc être adaptée à chaque malade en suivant l'évolution .

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

B I B L I O G R A P H I E

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

1 - ALPERT L- K : T.E.M. in malignant diseases . J. Clin . Invest . 1952 31 . p. 614

2 - ANDRE R. et DREYFUS B. : Influences de la Cortisone sur 10 Leucos de l'adulte. Sang 1952 III : 249 - 250

3 - AUZEPY P. : Anémies causées par les cancers et les maladies malignes du sang. Fr. Med. 24 : 245 - 56 MAI 1961

4 - AXELROD A -R , BERMAN L. , MURPH Y R -V. : Clinical and hematologic effects of T.E.M. Am. J. Med . 1953 15.p. 684 - 694

5 - BAYRD E- D. , STICKNEY J. , HALL B., WATKINS C - H. : Clinicals observations on the use of T.E.M. Cancer 1952 . 5. p. 336

6 - BEATTY : Jaundice in Hodjkin ' s disease . Bull. Nex York Acad. Med . 30. p. 409 . 1954

7 - BECHET H -M . ,GOLDEWSKI M. : Forme anémique avec formule blanche atypique d'une maladie de Hodgkin à localisation essentiellement splénique découverte par l'examen histologique . Montpellier Med. Mai - Juin 1943 23 - 24. 3. p. 211

8 - BENACERAF, HALPERN : British Journ. Exper . Path . 1954 , 35. p. 97

9 - BENSIS W., GOUTTAS : Lymphose granulomatose maligne . Terminaison par anémie grave. Sang. 1934 . 8. p. 288

10 - BERNARD J., BESSIS M. : Leucémies et glandes endocrines . Sang 1952 III. p. 205 -233

II - BERNARD J. , DREYFUS B., SIGUIER J. : Contributions apportées par le laboratoire à l'étude du diagnostic et du traitement des anémies hémolytiques . Pr. Med. vol. 68. 181 . Janv. 1960

I2 - BERNARD J., MATTHE G.; Rate anticorps et syndrome immuno - hématologique . Congr. Fr . Med. XXXe Session . 1955

I3 - BERNARD J., MATTHE G., WEIL M. : Traitement par l'acide phosphoro -dichloro - éthylaminophényl butyrique de la maladie de Hodgkin, de la leucose lymphoïde chronique et de divers sarcomes du tissu lymphoïde. Sang. 28. p. 80. 1957

I4 - BERNARD J., MATTHE G. : Critique des méthodes d'évaluation des résultats obtenus par la chimiothérapie des hémopathies malignes. Coll. internat du C.N.R.S. Paris Mai 1957

I5 - BERNARD J., MATTHE G., WEIL M. : Traitement par l' E 39 des hémopathies malignes chroniques et d'autres affections tumorales . Coll. internat du C.N.R.S. Paris Mai 1957

I6 - BJORN K., JENSEN K. : Anemia in Hodgkins ' disease and chronic lymphatic leukemia Danish med. Bull. Août 1957. 4 . p. 150 - 153

I7 - BLOCK M., SPURR C-L., JACOBSON L-O., SMITH T-R. : The histiopathologic effects of nitrogen mustards therapy upon normal and neoplastic hemopoieitc tissues. Am. J. Clin. Pathol. 1948 . 18. p. 671

I8 - BONNIN H., MORETTI J-F. , BLANCHOT P. : Du mecanisme de l'anémie dans la maladie de Hodgkin . Anémie aigue terminale . Journ. Med . Bordeaux Mai 1948 125. 5. p. 193 - 197

I9 - BOIRON M., PAOLETTI C., MATTHE G., BERNARD J. : Protection apportée par les hormones corticoïdes contre l'action cytotoxique des R.X. et des agents cariolytiques sur la moëlle osseuse .
Coll. internat du C.N.R.S. Paris Mai 1957

20 - BONNIN J., SCHWARTZ : Anémie hémolytique à auto - anticorps avec hémoglobinurie et syndrome de Raynaud . Blood 1954 . 9. p. 973

21 - BOORMAN K-F. , DODD B-E.,LOUTIT J-F. : Hemolytic icterus congenital and acquired Lancet I p. 812 , 1946

22 - BOUSSER J., LECONTE DES FLORIS R., CHRISTOL D., ROUZERE J. : Les anémies hémolytiques à auto - anticorps symptomatiques des lymphomes malins. Sem. Hôp. Paris 14 - 20 sept . 1961 p. 2537.

23 - BOUSSER J., PEAN : Syndromes hémolytiques au cours des hémopathies malignes Sem. Hôp. Paris 44 - 45 , 1959

24 - BOVE J.R. : Combined erythroid hypoplasia and symptomatic hemolytic anemia. N.E. J.M. 1956 , 255 ,p. 135

25 - BRABEC V., BROUSIL J., FRIEDMAN B., SCHESTIC V. : Zür frage der gesteigerlen der pathones der anamie beim bösartigen lympho - granulom.
Folia haematologica 1961 , 78 . p. 17 - 28

26 - BRAITENBERG : Lyphogranulomatose avec anémie hémolytique.
Frankf. Zeits. F. Pathol. 1938 , 51 , p. 515 - 520

27 - BRANDT E., GRIFFIN A. : Reduction of toxicity of nitrogen mustards Cystein . Cancer 1952 , 5 , p. 344

28 - BRICHT A., KUHNBOCH,REITER : Résultats obtenus dans certaines affections du sang avec l'éther phosphamidique de moutarde azotée .
Wien . Z. Inn. Med . 39 , p. 306 , 1958

29 - BROWN R-J-K. , MEYNELL M-J. : Anémie hémolytique associée à une maladie de Hodgkin . Lancet 5 nov. 1949 , 257 , p. 835 - 36.

30 - BRYANT T.: Case of excision of spleen for enlargement of organ attended with leucocythaemia . Guy 's Hosp. Rep. 1866 , 12.

31 - CACHERA R., RUBENS-DUVAL A. : Etude anatomique et clinique d'un cas de lymphogranulomatose maligne de forme anémique avec lésions ganglionnaires atypique . Sem. Hôp. Paris 13, p. 553 - 556 , 7 Avril 1946

32 - CAJANO A. : Plasmocytosarcomatose présentant le tableau clinique d'une anémie hémolytique . Arch. Path. Clin . Med. 1948 , 26 ; p. 381 - 429

33 - CATTAN R., PRUMUSAN P., DAUSSET J., TRELAT R. : Ictère hémolytique acquis traité notamment par deux exsanguino - transfusions . Persistance de stigmates biologiques, stabilisation clinique .
Bull. et Mem. Soc. Med . Hôp. Paris 1951 , 67 , p. 45

34 - CAUSSADE, FLORENTIN , CHALNOT, MICHON : Maladie de Hodgkin à type initial d'ictère hémolytique, à caractères histologiques aberrants .
Rev. Med . Nancy 1947 , 62 , p. 251

35 - CAUSSADE, FLORENTIN , MICHON , CHALNOT, BERGA : Ictère hémolytique initial avec abaissement de la résistance globulaire dans la maladie de Hodgkin . Conc. Med . 28 juin 1947 , 69 , 26 ,p. 1105

36 - CHAUFFARD , TROISIER : Anémie grave avec hémolysine dans le sérum ictère hémolysinique . Sem. Med . Paris 1908 , 28 , p. 94

37 - CHAUFFARD, VINCENT : Hémoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique aigu. Sem . Med . Paris 1909 , 29 , p. 601

38 - CHERTKOW , DACIE : Brit . J. Haemato . 1956 , 2, p. 237

39 - CHEVALLIER P., BILSKI - PASQUIER G., CHRISTOL D., BOIRON M. : Sur le traitement de la maladie de Hodgkin par les moutardes à l'azote . Sem. Hôp. Paris 1954 , 30 , p. 774 - 778

40 - CHRISTOL D., EYQUEM A., COLVEZ : Action thérapeutique remarquable de l'A.C.T.H. dans le cas d' ictère acquis. Sang. 1952 , I , p. 75

41 - COLOMBAN I J.,DAUSSET J.; Anémies hémolytiques par auto - anticorps . Hor. Med . Dec . 1961 , 87 , p. 21 - 27

42 - COLOMBANI J., DAUSSET J. : Anémies par hémolyse. Vie Médicale 40 , p. 613 - 632 , juillet 1959

43 - COSTE F., DELBARRE F., LAURENT F., LACRONIQUE F. : Problèmes posés par l'emploi thérapeutique de la Cortisone et de l' A.C.T.H. Pr . Med . Nov. 1950 , 76 , p. 1937

44 - COSTE F., MALLARME J., BOUREL M. : La place de la corticothérapie dans le traitement des hémopathies. Ann. de Med . 54 , p. 377 - 430 , 1953

45 - CROIZAT P. : Les mécanismes de l'hémolyse . Introduction à l'étude desanémies hémolytiques . Rev. Prat . 1 janvier 1958 VIII , I p.7

46 - CROIZAT P., REVOL L., NOVE - JOSSERAND G. : Traitement actuel des lymphomes. Rev. d' Hémat. 5 , p. 789 , 1961

47 - CROSBY W., RAPPAPORT H. : Auto - immune hemolytic anemia . Asurvey of 57 cases. Blood 1957 , XII , p. 42

48 - DACIE J -V. : Sur le rôle des anticorps dans la maladie hémolytique humaine. Rev. d'Hématologie 1951 , 6 , p. 267 - 285

49 - DACIE J - V. : Acquired hemolotyc anemia with special reference to the serum antiglobin reaction . Blood. 1953 , 8 , p. 813

50 - DACIE J - V. : The serology of acquired hemolotic anemia Sang 1954 , 25 ,p. 675

51 - DACIE J - V. : Auto - immune hemolytic anemia . Am. J. Med . 1955 ,18 , p. 810

52 - DACIE J - V. : Auto - immune hemolytic anemia . Vrit . Med . Bull. 1959 15,n°I

53 - DACIE J - V. , de GRUCHY : J. Clin . Path . 1951 , 4 , p. 253

54 - DALOUS , FABRE : Maladie de Hodgkin avec anémie splénique pernicieuse . Paris medical 1933 , II , 89 , p. 39 - 43

55 - DAMESHEK W. : Effets de l' A.C.T.H. sur les lymphomes malins. Blood 1950 , 5 , p. 786

56 - DAMESHEK W. : The effects of Cortisone and A.C.T.H. on diseases of the blood. Blood 1950 ,V ,8 , p. 786

57 - DAMESHEK W. : Acquired hemolytic anemia .

58 - DAMESHEK W. : Acquired hemolytic anemia . Rev. d' Hémat. 1951 6,p. 261

59 - DAMESHEK W. : Med. Clin. of North America sept . 1951 , 35 , 5 , 1423

60 - DAMESHEK W. : Formation du complexe antigène - anticorps.
Sang 1954 , 25.

61 - DAMESHEK W. : Hypersplénisme . Bull. New - York Acad . Med . 1955,31, p. 113

62 - DAMESHEK W. : Hemolytic anemia direct and indirect , indications pathogenic mechanismes and classification.
Am. J. Med . 1955 , 18 , p. 315

63 - DAMESHEK W. , KOMINOS Z. : The presents status of treatment of auto - immune hemolytic anemia with A.C.T.H. and Cortisone.
Blood 1956 , IX , p. 648

64 - DAMESHEK W. ,REEVES H. : Exacerbation of lupus erythematosus following splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura and auto - immune hemolytic anemia . Am. J. Med . 1956 , 21 , p. 560

65 - DAMESHEK , ROSENTHAL , SCHWARTZ : Le traitement de l'anémie hémolytique par l' A.C.T.H. N.E.J.M. 244 , p. 117 , 1951

66 - DAMESHEK W. , ROSENTHAL M.C. : The treatment of acquired hemolytic anemia
Med . Clin . Am . 1951 , 35 , p. 1423 - 1440

67 - DAMESHEK W., SCH WARTZ S.O. : Hémolysines, causes d'anémies hémolytiques cliniques et expérimentales .
Am. J. Med . Sci. 1938 , 196 , p. 769 - 782

68 - DAMESHEK W., WEISFUSE L., STEIN C. : Nitrgen mustard therapy in Hodgkin 's disease.
Blood 1949 , 4 , p. 338

69 - DAUSSET J. : Le test de Coombs dans les anémies hémolytiques .
Sup. du Paris Médical 1950 , 4 , p. 101

70 - DAUSSET J. : Les anémies hémolytiques acquises
Pr . Med . 1950 , 58 , p. 1168 - 1169

71 - DAUSSET J. : Mécanismes de l'agglutination des cellules rouges trypsinisées.
Blood 1952 , 7, p. 816

72 - DAUSSET J. : Immuno - hématologie biologique et clinique.
Flammarion edt. Paris 1956

73 - DAUSSET , COLOMBANI : Sérologie et pronostic de 128 cas d'anémie hémolytique
auto - immune . Blood 1959 , XIV

74 - DAUSSET J., MALLEVAUD G. : Les anémies hémolytiques acquises avec auto - anticorps
Evolution , pronostic, et traitement d'après 54 cas .
Sem . Hôp. Paris 1954 , 30 , p. 3130 - 3137

75 - DAUSSET J., VIDAL G. : Etude sérologique de 12 cas d'anémie hémolytique acquise
avec auto - anticorps.
Rev. d' Hemat . 6 , p. 369 - 382 , 1951

76 - DAUSSET J., DREYFUS B., SALMON H. , DEBRAY J., ROBINEAUX R. : Les auto - anticorps
en hématologie . Discussion sur leur signification et leur détection.
Pr. Med . 1957 , 65 - 66 , p. 1482 - 85

77 - DAUSSET J., TEYSSEIRE Y. : Etude évolutive de 30 cas d'anémie hémolytique acquise avec auto - anticorps chauds . Transfusion sanguine et actualités hématologiques .
Paris, Masson & C° p. 306 - 311 , 1954

78 - DAVIDSON I., SPURRIER W. : Immunohematological studies in hemolytic anemia.
J.A.M.A. 1954 , 154 ,p. 818

79 - DAVIDSON : Macrocytic hemolytic anemia
Quart . J. Med . 1932 , I , p. 543

80 - DAVIDSON J., DUTHIE J., GIRWOOD R., SINCLAIR R. : Essais cliniques avec l' A.C.T.H. dans l'anémie hémolytique .
Brit . M. J. 4708 , p. 657 - 660 , 31 mars 1951

81 - DAVIS L.J. : Anémie hémolytique symptomatique : 4 cas .
Edimb. Med . J. 1944 , 51 , p. 70

82 - DONATH , LANDSTEINERR : Ueber paroxysmale hämoglobinurie .
Münch . Med . Welsch . 1904 , 51 , p. 1590

83 - DOUGHERTY T.F. , WHITE A., CHASE J.H. : Relation ship of effects of adrenal cortical secretion on lymphoid tissue ans on antibody titer .
Proc . Soc . Exper . Biol . and Med . 1844 , 56 , p. 28

84 - DREYFUS B. : Maladie de Hodgkin et reticulo sarcomatose.
Sang 1948 , 19 , 5 , p. 316 - 318

85 - DREYFUS B., DAUSSET J. , VIDAL G. : Etude clinique et hématologique de 12 cas d'anémie hémolytique acquise avec auto - anticorps .
Rev. d' Hémat. 6, p. 349 - 368 , 1951

86 - DUBIN I.N. : Pauvreté du mécanisme immunologique dans la maladie de Hodgkin
Ann. of Med . dec. 1947 , 27 , n° 6 , p. 898 - 913

87 - DUSTIN P. : The action of mitotic poisons on normal and pathological blood cell formation .
Acata H aemat . Fevr . 1950 , 3 , p. 116 - 117

88 - DUSTIN P. : Sur l'action antimitotique des stéroïdes du groupe de la Cortisone
Coll. Internat du C.N.R.S. LXXIV , Paris 1957 , p. 261

89 - DUSTIN P., DROCHMANS P. : Ictère hémolytique acquis et prolifération néoplasique: deux cas . Acta Clin. Belg. 1952 ,7 , p. 483

90 - ENNUYER A., STEFANI S. : Peut - on associer radiothérapie et chimiothérapie dans le traitement de la maladie de Hodgkin .
Coll. Internat du C.N.R.S. Paris Mai 1957

91 - EVANS R-S., DUANE R-T. : Anémie hémolytique acquise.
Blood 1949 ,4 , p. 1196 - 1213

92 - EYQUEM A.: Problèmes immunologiques liés au diagnostic et au traitement des anémies hémolytiques à auto - anticorps .
Rev. d' H émat. 1951 , 6 , P. 334 - 348

93 - FAUCHER G. : Contribution à l'étude de l'anémie hémolytique à auto - anticorps
Thèse 1959 n° 68

94 - FIACCADORI F. : Auto - immune hemolytic anemia due to specific auto - antibodies.
G. Clin . Med . 1960 , 41 , p. 1013 - 1021

95 - FIESSINGER N., GAULTIER M., LAMOTTE M. : Lymphogranulomatose maligne avec anémie et ictère hémolytique et hépatique terminal . Dégénérescence amyloïde diffuse à prédominance hépatique .
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris 1941 , n° 1 - 2 , p. 40 - 45

96 - FISCHEL E-E., LEMAY M., KABAT E-A : Effects of adrenocorticotrophic and X- Ray on amount of circulating antibody.
J. Immunology 1949 , 61 , p. 89 - 93

97 - FISCHER J., WELCH C., DAMESHEK W. : Splenectomy in leukemia and leukocarcoma.
N.E.J.M. 1952 , 246 , p. 277

98 - FERRATA A., FIESCHI A. : Spunti di clinica e terapia del splenopatie .
Haematologica 1939 , 20 , p. 1 - 58

99 - FRANCOIS P. : Revue générale sur le traitement des hémopathies malignes.
Rev. d' H émat. II , p. 279 , 1956

100 - FREYMAN J., BURREL S., MARLER E-A. : Rôle of hemolysis in anemia secondary to chronic lymphocytic leukemia and certain malignant lymphomas.
N.E.J.M. 259 , p. 847 , 1958

101 - FRINGER , RINGELMANN, SCHEIFFARTH : Syndromes hémolytiques dans les maladies néoplasiques du système lympho - réticulaire .
Med. Welt , 31 , p. 1552 , Août 1961

102 - FUDENBERG H. , BARRY I., DAMESHEK W. : Erythrocyte coating substance in auto immune hemolytic disease.
Blood 1958 , 13 , p. 201

103 - GALTON : La place des agents alkylants dans le traitement des lymphomes malins et des leucémies.
Coll. Internat du C.N.R.S. LXXIV Paris , Mai 1957, p. 23 - 27

104 - GARDIKAS C., WILKINSON J-F.: Effets du R 48 dans les leucémies , maladies de Hodgkin et autres désordres.
Lancet 1951 , I , p. 137 - 139

105 - GARDNER F. : L' A.C.T.H. dans les anémies hémolytiques
Blood 1950 , V, p. 791

106 - GAU, MALLORY : Am. J. Path. 1948 , 18, p. 381

107 - GELHORN A;, COLLINS V-P. : Nitrogen mustard in management of Hodgkin's disease . Ann. Int. Med. 1951 , 35 , p. 1250 - 59

108 - GIANNOPOULOS P-P., BERGSAGEL D-E.: The mecanism of the anemia associated with Hodgkin's disease.
Blood 1959 , 14, n°7 , p. 856 - 869

109 - GILLOT C. : Anémie dans la lymphogranulomatose maligne.
Thèse Nancy 9 Dec. 1947 n°5.

110 - GIRARD M.,GREYSSEL R.,GUILLERMET J., BARJHOUX P. : Un cas d'anémie hémolytique aigüe avec auto - agglutination considérable des hématies et cryoglobulinémie ,
Lyon Med. Août 1959 , 31 , p. 177 - 185.

111 - GIRAUD G., CAZAL P.,LATOUR M., COMBIER C., JEAN R. : Les résultats de la splénectomie d'indication médicale.
Sem. Hôp. Paris 1950 , 90 , p. 4643 .

112 - GOLDMANN : Hodgkin 's disease , analysis of 212 cases.
J.A.M.A 114 , p. 1611, 1940

113 - GOLDMANN and VICTOR : Hodgkin 's disease , salien clinical features and relative value of various methods of treatment based upon a study of 319 cases.
New York States J. Med. 1945 , 45 , p. 1313 .

114 - GONZALES, RODRIGUEZ : Anénies hémolytiques par auto - anticorps .
Actualidad Med. Mai 1961 , 37 , p. 349 - 366

115 - GOUDMAND M. : Anénies hémolytiques acquises.
Rev. Med. France 23 , p. 289 , Juillet 1960

116 - GUIMBRETIERE J. : Contribution à l'étude des anénies hémolytiques avec auto - anticorps . Etude stastique de l'évolution et de la sérologie à propos de 83 cas.
Thèse Paris 1956 , n° 1073

117 - GRUELUND S. : Un cas de lymphogranulomatose maligne avec anénie hémolytique .
Acta Med . Sc . 1947 , 129 , n° 4 p. 361

118 - von HECKER V. : Demonstration eines milztumors welches von Prof. Billroth.
Verhandl .d. deutsch . Path. Gesellsch . f.
Chir. 1884 , 13 , p. 30 - 33

119 - HEILMEYER L. : Traitement des affections néoplasiques du sang .
Med. et Hygiène 1955 , p. 13 - 33

120 - HEILMEYER L. : Etude sur les maladies hémolytiques.
Deutch . Arch. Klin . Med . 1932 , 173, p. 628 - 645

121 - HEILMEYER L. : Hemolytic anemia . Acta haematologica 1950 , 3 , p. 108

122 - HENNEMANN G. : Beobachtung über das gleichzeitige aufreten von lymphogranulo - matose und hamolytisher ananie.
Medizinische 1953 , 26 , p. 914

123 - HOLLER G., PASCHKIS K. : Sur la forme splénique de la lymphogranulomatose.
Wien. Arch. f. Inn. Med. 1927 , 14 , p. 149 - 162

124 - HYMAN G-A., HARVEY J-L. : Etude sur l'anémie des maladies néoplasiques malignes disséminées . Le facteur hémolytique .
Blood Sept. 1954 , n° 9 , p. 911 - 919

125 - HYMAN G., GELHORN A., HARVEY J. : Studies on the anemia of disseminated malignant diseases neoplastic.
B lood 1956 , XI, p. 618

126 - ISCH - WALL P. : 4 cas de Hodgkin traités par la Colchicine .
Sang 1957 , 28 , p. 10

127 - JENKINS W-J. , MARSH W-L. : Auto-immune hemolytic anemia . Three cases with antibodies specificially active against stored red cells.
Lancet 2, p. 16 , Juillet 1961

128 - JORDAN W-S., DINGLE J-H. : Variations du taux du test de Coombs dans les anémies hémolytiques acquises.
J. of Lab. a . clin. med. 1949 , 34 , p. 1614 - 1615

129 - KARTUN P.:A propos d'un cas de maladie de Hodgkin à forme d'anémie grave prolongée .
Thèse Paris 1939 n° 885

130 - KOCHER T. : Ein fall von glücklicher milzexstirpation
Cor. Bl . f. schweiz Acrzte 1888 , 18 , p. 649

131 - KRAVITZ S., DIAMOND H., CRAVER L-F. : The clinical use of T.E.M.
Blood 1952 , 7, p. 729 - 742

132 - KWAZEWSKA G. : Anémie hémolytique et lymphogranulomatose.
Wien. klin . Woch . 1931 , 44 , p. 684 - 685

133 - KYLE R., KIELY J-M., STICKNEY J-M. : Acquired hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia and the lymphomas.
Arch. of Int. Med. 1959 , 104 , n° 1, p. 61

134 - LANGERON L., LIEFOOCHE J., CROCEL L. : Anémie hémolytique acquise .
Echec de la Cortisone . Action de la splénectomie
J. Sc. Med . Lille 1952 , 70 , p. 21

135 - LANGERON L., LIEFOOCHE J., BERGER A. : Anémie hémolytique révélatrice d'une maladie de Hodgkin . Epilogue d'une observation .
J. Sc. Med. Lille 1954 , 72 , 6, p. 253

136 - LETMAN H. : Auto - immune hemolytic anemia
Danish Med. bull. 4, 1957

137 - LEVITAN R., DIAMOND H-D , CRAVER L-F. : Jaundice in Hodgkin 's disease.
Am. J. Med. 30, p. 99 - 111 , Janv. 1961

138 - LICHTMAN H., RABINER F., SCH IELDS G., PLOTKIN N., LEVERE A.: Traitement de l'anémie hémolytique symptomatique par la Prednisone.
N.E.J.M. 257 , p. 261 , 1957

139 - LOEFFLER , COLLINS, HYMAN : New York Sc. 1953 , 118 , p. 161 - 163

140 - LOUTIT J-F., MOLLISON P-L. : Hemolytic icterus (acholurix jaundice) congenital and acquired
J. Path. and Bact. 1946 , 58, p. 711 - 728

141 - MALLARME J. : Bull. Med . 1er juin 1952 , 66, n° II

142 - MALLARME J., DEBRAY J. : L'hypersplénisme.
Congr. Fr. de Med. XXIX session . Paris 1953

143 - MARCHAL G. : Traitement moderne du Hodgkin
Sem. Hôp. Paris 10 janv. 1952 , 28, 3, p. 96 - 106

144 - MARCHAL G. : L'anémie de la maladie de Hodgkin
Rev. d'hématologie 2, 479, 1947

145 - MARCHAL G., DUHAMEL G., EYQUEM A., LAVERGNE G. : Anémie hémolytique acquise guérie par A.C.T.H. et Cortisone en association avec des perfusions globulaires concentrées.
Sem. Hôp. Paris 28, II, 1954, 30 (15) , p. 909 - 913

146 - MARCHAL G., MALLET, FRESSINAUD, BRUN : Intervention de la moëlle osseuse dans les formes anémiques de la lymphogranulomatose maligne.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1941 , n° 1 - 2 , P. 21

147 - MARCHAL G., MAHOUDEAU D., FRESSINAUD L. : Anémie, aleucie hémorragique et ictère hémolytique, complications terminales d'une maladie de Hodgkin .
Sang 1940 , 14 , p. 109.

148 - MARCHAL G., MAHOUDEAU D., LE LOC'K, BRUN : Activité érythrophagique dans les formes anémiques de la lymphogranulomatise maligne .
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris n° 1 - 2, p. 15, 1941

149 - MARCOLONGO F., CARCASSI N. : The spleen in auto - immune hemolytic anemia.
Rassegna di fisiopathologica clinica e terapeutica .
Pise 30, Août 1958

150 - MAYO W-J. Review of 500 splenectomies with special reference to mortality and end results.
Ann. Surg. 1928, 88, p. 409

151 - MICHON P., LARCAN A. : Les ictères hémolytiques par auto - anticorps
Rev. du Prat. Janv. 1958, VIII, I, p. 43

152 - MILGROM F., DUBISKI S. : Mécanisme de l'auto - immunisation au cours des anémies hémolytiques .
Sang 1957, I, p. 10 - 22

153 - MILLIEZ, LAROCHE, DUBOST, DREYFUS, DAUSSET, MOREAU : Maladie neuro - hémolytique apparemment acquise. Présence d'anticorps circulants incomplets . Influence des exsanguino - transfusions . Remarquables résultats de la splénectomie sur l'hémilyse et les troubles neurologiques.
Bull. Mem. Soc. Hôp. Paris 1951 , 67, p. 771

154 - NAJEAN Y. : Etude expérimentale et clinique de diverses insuffisances de l'érythropoïèse.
Thèse Paris 1959

155 - NEUMANN H. : Lyphadénose et ictère hémolytique
Klin . Wochenschrifft 1941 , 20, p. 669

156 - NINNI M. : Manifestationsauto - immunohématologiques de la maladie de Hodgkin.
Sang 1956 , n°7 , p. 292

157 - OLMER J., MURATORE R., CARCASSONE Y. : Anémies hémolytiques par auto - anticorps.
Congr. Fr . Med. 1955 , XXX session .

158 - OLMER J., MURATORE R., CARCASSONE Y. : Place de la splénectomie dans le traitement des anémies.
Sem. Hôp. Paris, 1954 , 30, p. 2263

159 - PARAF A., DAUSSET J. : Les ictères hémolytiques au cours des affections malignes.
Sem. Hôp. 30 janv. 1952, 28, n° 8 : 290 - 308

160 - PARKES - WEBER F. , SCHWARTZ E. : Anémie grave à rechutes dans un cas de maladie de Hodgkin.
Lancet 1954 (I) , 226 : 680 - 682

161 - PASCHKIS K. : Sur une anémie hémolytique atypique
Zeitschrift f. Klin . Med . 1927, 105 : 301 - 317

162 - PEARSON O. , ELIEL L.P. , TALBOT T-B. : The use of A.C.T.H. and Cortisone in neoplastic disease.
Bull. New York Acad. Med. 1950 , 26 : 235

163 - PINEY A. : Acquired hemolytic anemia.
Acta Haematologica . Fevr . 1950 , 3 : 112

164 - PINEY A. : Acquired hemolytic anemia.
Sang 1950 , 21 n° 3

165 - POINSO R. , BONOLL J.V. , PAYSAN M. , CARCASSONE Y. : L'ictère hémolytique acquis de l'adulte .
Bull. Mem. Soc. Med . Hôp. Paris 1953, 15 - 16 : 405

166 - POVELLA C., RORMAGGIO T. : Anémie hémolytique acquise par des auto - anticorps.
Haematol. Archiv. 34, 6 : 729 - 760 , 1950

167 - RACE : An incomplete antibody in human serum
N ature 1944 , 153 : 771

168 - RAPPAPORT H., CROSBY W. : Auto - immune hemolytic anemia.
Am. J. Path. 1957, 33 : 429

169 - RAVINA A., DELARUE J., MALLARME J., EYQUEM A. : L'anémie hémolytique acquise et les difficultés de son traitement .
Ann. Med. 1950 , 51 : 655 - 672

170 - ROSENTHAL M., PISCIOTTA A., KOMINOS Z., GOLDENBERG H., DAMESHEK W. : The auto - immune hemolytic anemia of malignant lymphocytic diseases.
Blood 1955 , 10 : 197

171 - ROSS J-F. : The mécanisme of anemia in leukemia and malignant lymphoma.
J. Clin . Invest . 1951 , 31 : 668

172 - ROSS J. , CROCKETT C., EMERSON C. : The mecanism of anemia in leukemia and malignant lyphoma.
Proc. Am. Soc. Clin . Investigation 1951 , p. 47 - 48

173 - ROUSERE J. : Anémies hémolytiques à auto - anticorps symptomatiques de lymphomes malins . Thèse Paris : 1960

174 - RUNDLES R -W.,PARTON W.B. : T.E.M. in treatment of neoplastic disease.
Blood 1952 , 7 : 483 - 507

175 - SALMON -BONNEROT M. : Contribution à l'étude du traitement par la Cortisone de l'anémie hémolytique avec auto - anticorps incomplets.
Thèse Paris 1953

176 - SACKS M. , WORKMANN J. , JAHN E. : Diagnosis and treatment of acquired hemolytic anemia .
J.A.M.A. 1952 , 150 - 1556

177 - SCHIAPPOLI F. : Granulome malin à localisation hépato - splénique avec anémie hémolytique.
Minerva Med . 1934 (I) , 25 : 575 - 581

178 - SCOTT R-B., ROBB - SMITH A-M-P. : Histiocytic medullary reticulosis .
Lancet 237 - 194 1939

179 - SIEVERS K., HARWERTH H-G. : Zur therapic symptomatischer hämolytischer anämien .
Acta haematologica 1853 , 9 : 208

180 - SINGER K. : Sur un cas d'anémie hémolytique symptomatique d'une lymphogra - nulomatose .
Mediz . Klinik . 1936 , 32 : 179 - 183

181 - SINGER K. , DAMESHEK W. : Symptomatic hemolytic anemia.
Ann. Int . Med . 15 : 544 - 1941

182 - SINGER K. et MOTULSKY A-G. : Le test de Coombs dans les anémies hémolytiques sphérocytaires.
J. of Lab. A. Clin . Med . 1949 , 34 : 768 - 783

183 - SPURR C. : Influence of nitrogen mustards on the antibody response.
Proc. Soc. Exper . Biol. and Med. 1947 , 64 : 259 - 261

184 - STATS D. , ROSENTHAL N., WASSERMANN L-R. : Anémie hémolytique associée à des maladies malignes.
Am. J. of Clin. Pathol. 1947 , 17 : 585 - 613

185 - STICKNEY J., HECK F., WATKINS Ch. : The effet of Cortisone and A.C.T.H. on diseases of the blood .
Blood 1950 , V n°8 : 790

186 - STRATTON F. : Auto - immune erythrocyte sensitization.
Brit . Med . Journ. 1959 , I : 118

187 - SULZER H-J. : Anémie hémolytique par auto - anticorps dans la lymphogranulomatose maligne .
Schweiz . Med . Wschr. 25 - X - 1952 , 82 n° 43

188 - TEDESHI C-G., CORNICEELI T-J. : Diverses manifestations d'une maladie réticulo endothéliale . Maladie de Hodgkin, anémie hémolytique et lymphoadénopathie folliculaire géante .
Arch. of Pathol. 1948 , 45 : 171 - 178

189 - TEYSSEIRE Y. : Les anémies hémolytiques acquises avec auto - anticorps.
Thèse Marseille 1952

190 - THOMPSON W-P. : Ictère hémolytique : Revue de 45 cas.
J.A.M.A. 1936 , 107 : 1776 - 1781
Bull. New - York Ac. Med. 1939 , 15 : 177 - 187

191 - THORN G. : Hematologic effects of A.C.T.H. and Cortisone : introductory remarks . Blood 1950 , V n° 8 : 785

192 - TRUHAUT R. , PAOLETTI Cl. , BOIRON M. : Essais de protection par agents chimiques contre certaines substances utilisées en chimiothérapie cancéreuse .
Coll. internat du C.N.R.S. Paris, 3 - 4 mai 1957

193 - TZANCK A. , DAUSSET J. : Les maladies d'auto - aggression .
Sem. Hôp. Paris, 6 mars 1952,8 (19) : 793

194 - VAN LOGHEN , MENDES , DELEON , VAN DER HART : Recherches sérologiques dans les anémies hémolytiques acquises . Etude spéciale sur la spécificité des auto- anticorps .
Congrés Fr. de Med . 3 session .
Alger 1955 . Masson et C° Paris 1955 , p. 79 - 108

195 - VIDEBAECK A-A. ; KAAE S. : Effets du R 48 dans la maladie de Hodgkin.
Acta Med. Scand. 1954 , 149 : 361 - 368

196 - WAGLEY W-B. : Etude sur la destruction des G.R. du sang. La rate, source d'une substance provoquant l'agglutination des G.R. dans certains ictères hémolytiques acquis par un sérum de lapin anti - humain (sérum de Coombs) .
J. of Lab. A. Clin . Med. 1948 , 33 : 1197 - 1203

197 - WASSERMANN L-R. ; STATS D., SCHWARTZ ,FUDENBERG : Symptomatic ans hemopatic hemolytic anemia .
Am. J. Med . 1955 , 18 : 961 .

198 - WATSON C-J. : Ictère hémolytique et anémie macrocytique , aspects particuliers dans une série de 35 cas .
Ann. of Int . Med . 1939 , 12 : 1782 - 1796

199 - WEINER A. : A new test for Rh sensitization .
Proc . Soc . Exp. Biol. New - York 1944 , 56 ; 173

200 - WEINER W., WITEHEAD J-P., WALKDEN W-J. : Acquired hemolytic anemia.
Brit . Med . Journ . 1956 , 1 : 73.

201 - WEINER W. : Auto - antibody formation and disease.
Brit . Med . Journ . 1950 , 2 : 163

202 - WEINER W. : To be or not to be an antibody ? The"agent" in auto - immune hemolytic anemia .
Blood 1959 , XIV p. 1057

203 - WEINER W. : Problems of auto - immune hemolytic anemias .
Klin . Wschr 38 : 885 - 893 , 15 sept. 1960

204 - WEINER W-J. ; GELGHORN : Serologic Findins in hemolytic anemia.
Brit . Med . Journ . 1953 , 2 : 125

205 - WEINER A. , UNGER L-J. , COHEN L. , FELDMAN J. : Type specific cold auto - antibodies as a cause of acquired hemolytic anemia and hemolytic transfusion reactions.
Ann. Int . Med . 1956 , 44 : 221

206 - WIENER A. , GORDON B.,RUSSOW E. : Observations of the nature of the auto - antibodies in a case of acquired hemolytic anemia.
Ann. Int . Med . 1957 , 47 : 1 .

207 - WEINER A. , SANDICK A., MORRISSON L., LOEWE L. : Acquired hemolytic anemia.
Am. Journ . Of Clin . Path . Avril 1952 , 22 - 4 : 301

208 - WELCH C-S., DAMESHEK W. : Splenectomy in blood dyscrasias.
New England Journ . Med . 1950 , 242 : 601 - 606

209 - WEST , WATSON N., YOUNG J. : Echec de la splénectomie dans l'ictère acholurique.
Brit . Med . Journ. 1938 , p. 1305 - 1309

210 - WIDAL , ABRAMI , BRULE : Les ictères d'origine hémolytique .
Arch. des mal . du coeur I : 193 - 231 , 1908

211 - WIDAL F., ABRAMI P., BRULE M. : Auto - agglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis.
CR. Soc. Biol. 1908 , 64 : 655

212 - WINTROBE M., CARTWRIGHT G., FESSAS Ph. , HUAUT A., ALTMAN S-J : Hemotherapy of leukemia and Hodgkin 's disease and related diso .
Ann. Int . Med . 1954 , 41 : 447 - 469

213 - WINTROBE M., CARTWRIGHT G., KUHLN W., PALMER J., LABEY M. : The effects of A.C.T.H. on the hematopoïetic system.
Blood 1950 , V n°8 : 789

214 - YOUNG L., MILLER G., CHRISTIAN R. : Clinical and Laboratory observations on auto - immune hemolytic disease.
Ann. Int . Med . 1951 , 35 : 507 - 517

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

Vu : Le Président de Thèse
Monsieur M. GAULTIER

Vu : Le Doyen
Monsieur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Le Vice-Président du Conseil de l'Université de Paris

Monsieur L. BINET